I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vokanamet 50 mg/850 mg filmtabletta
Vokanamet 50 mg/1000 mg filmtabletta
Vokanamet 150 mg/850 mg filmtabletta
Vokanamet 150 mg/1000 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Vokanamet 50 mg/850 mg filmtabletta
50 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrátot és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.

Vokanamet 50 mg/1000 mg filmtabletta
50 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrátot és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.

Vokanamet 150 mg/850 mg filmtabletta
150 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrátot és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.

Vokanamet 150 mg/1000 mg filmtabletta
150 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrátot és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Vokanamet 50 mg/850 mg filmtabletta
Rózsaszín, kapszula alakú, kb. 20 mm hosszú, filmtabletta, egyik oldalán „CM”, a másik oldalán „358” mélynyomással.

Vokanamet 50 mg/1000 mg filmtabletta
Bézs színű, kapszula alakú, kb. 21 mm hosszú, filmtabletta, egyik oldalán „CM”, a másik oldalán „551” mélynyomással.

Vokanamet 150 mg/850 mg filmtabletta
Világos sárga, kapszula alakú, kb. 21 mm hosszú, filmtabletta, egyik oldalán „CM”, a másik oldalán „418” mélynyomással.

Vokanamet 150 mg/1000 mg filmtabletta
Bíbor színű, kapszula alakú, kb. 22 mm hosszú, filmtabletta, egyik oldalán „CM”, a másik oldalán „611” mélynyomással.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Vokanamet a diéta és a testmozgás mellett a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőtteknél javallott:

- akik annak ellenére sem voltak megfelelően kontrollálhatóak, hogy a metformin még tolerálható maximális dózisát kapták monoterápiában,
- más gyógyszerekkel kombinálva a diabetes kezelésére, ahol a metformin és ezen gyógyszerek nem voltak megfelelően kontrollálhatóak
- a külön-külön tablettában adott kanagliflozin és metformin kombinációval már kezelt betegeknél.

A kezelések kombinációira, a glykaemiás-egyensúlyra (vagy kontrollálhatóságra) és a cardiovascularis eseményekre, valamint a vizsgált populációkra vonatkozó vizsgálati eredményeket lásd 4.4, 4.5 és 5.1 pontban.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Normál veseműködésű felnőttek (becsült glomerulusfiltrációs ráta [eGFR] ≥ 90 ml/perc/1,73 m^2)
A Vokanamet-tel történő vércukorszintcsökkentő-kezelés dózisát egyénre kell szabni, a beteg jelenlegi kezelése, a hatásosság és a tolerálhatóság alapján, az ajánlott napi 100 mg vagy 300 mg kanagliflozin adásával, és az ajánlott maximális metformin orális adag túllépése nélkül.

A metformin még tolerálható maximális dózisával sem megfelelően kontrollálható betegek
Azoknál a betegeknél, akik a metformin kezelés mellett nem megfelelő a glykaemiás-egyensúly, a Vokanamet ajánlott kezdő adagja feleljen meg naponta kétszer 50 mg kanagliflozinnak plusz a már szedett metformin adagjának vagy az ahhoz legközelebbi, terápiásan megfelelő adagnak. A Vokanamet adagja olyan betegeknél, akik tolerálják az 50 mg kanagliflozint tartalmazó Vokanamet adagot, és további glykaemiás kontrollra szorulnak, az adag emelhető naponta kétszer 150 mg kanagliflozin tartalmú Vokanamet-re (lásd az alábbiakat és a 4.4 pontot).

A különálló kanagliflozin és metformin tablettákról átállításra kerülő betegek
Azoknál a betegeknél, akiket külön-külön adott kanagliflozinról és metforminról állítanak át, a Vokanamet-et a teljes napi adagnak megfelelő kanagliflozin és metformin adagokkal azonos adagban vagy a legközelebbi, terápiásan megfelelő metformin dózisban kell elkezdeni, mint amit már szedtek.

A kanagliflozin adag (az optimális metformin adaghoz adva) beállítását meg kell fontolni a Vokanamet-re történő átállítást megelőzően.

Az olyan betegeknél, akik az 50 mg kanagliflozin tartalmú Vokanamet-et tolerálják, és további glykaemiás kontrollra szorulnak, megfontolandó az adag emelése 150 mg kanagliflozint tartalmú Vokanamet-re.

Óvatosan kell eljárni az 50 mg kanagliflozin tartalmú Vokanamet adagjának 150 mg kanagliflozin tartalmú Vokanamet-re emelésekor a ≥ 75 éves betegeknél, az ismert cardiovascularis betegségben szenvedő betegeknél vagy más, olyan betegeknél, akiknél a kanagliflozin által kiváltott kezdeti diurézis kockázatot jelent (lásd 4.4 pont). A Vokanamet-kezelés megkezdése előtt az olyan betegeknél, akiknél volumendepléció áll fenn, az állapot korrigálása javasolt (lásd 4.4 pont).

Amikor a Vokanamet-et inzulin vagy inzulin szekréciót fokozó hatóanyag (pl. egy szulfonilurea) kiegészítéseként adják, akkor a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében megfontolandó az inzulin vagy az inzulin szekréciót fokozó gyógyszer alacsonyabb dózisa (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek
Mivel a metformin részben a veséken keresztül eliminálódik, és mivel az idősebb betegeknél nagyobb valószínűséggel csökkent a vesefunkció, a Vokanamet-et az életkor emelkedésével óvatosan kell alkalmazni. A metforminnal összefüggő laktát acidózis megelőzésének elősegítése érdekében a

veseműködés rendszeres ellenőrzése szükséges, különösen idősebb betegeknél. A kanagliflozinnal összefüggő volumendepléció kockázatával is számolni kell (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Vesekárosodás
Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (eGFR < 30 ml/perc) a Vokanamet ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Az eGFR-értékét a metformintartalmú készítménnyel folytatott kezelés megkezdése előtt és a kezelés során legalább évente ellenőrizni kell. A vesekárosodás további romlása szempontjából fokozott kockázatnak kitett betegeknél és időseknél a veseműködés gyakoribb, például 3-6 havonta történő ellenőrzése szükséges.

A metformin maximális napi adagját lehetőleg naponta 2-3 részre kell elosztani.

Azon betegeknél, akiknél az eGFR < 60 ml/perc/1,73 m^2, a laktát acidózis kockázatát esetlegesen növelő faktorokat (lásd 4.4 pont) számba kell venni, mielőtt a metforminkezelés megkezdése felmerül.

Amennyiben nem áll rendelkezésre a Vokanamet megfelelő hatáserősségű formája, a fix dózisú kombináció helyett az egyedi monokomponenseket kell alkalmazni (lásd 1. táblázat).

1. táblázat: Dózismódosítási ajánlások

eGFR ml/perc/1,73 m^2	Metformin	kanagliflozin
60-89	A maximális napi adag 3000 mg Romló vesefunkció esetén dóziscsökkentés mérlegelhető.	Maximális teljes napi adag 300 mg.
45-59	A maximális napi adag 2000 mg. A kezdő adag legfeljebb a maximális dózis fele lehet.	Kanagliflozin adása nem kezdhető meg. Kanagliflozint toleráló betegek tovább szedhetik legfeljebb 100 mg maximális teljes napi adagban.
30-44	A maximális napi adag 1000 mg. A kezdő adag legfeljebb a maximális dózis fele lehet.	Kanagliflozin nem adható.
< 30	A metformin ellenjavallt.	Súlyos vesekárosodásban nem vizsgálták a kanagliflozint.

Májkárosodás
A metformin hatóanyagtartalom miatt a Vokanamet alkalmazása ellenjavallt májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 és 5.2 pont). Nem állnak rendelkezésre klinikai tapasztalatok a Vokanamet alkalmazásáról májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Gyermekek és serdülők
A kanagliflozin biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja
Szájon át történő alkalmazásra.
A Vokanamet-et szájon át, naponta kétszer, és a metforminnal járó gastrointestinalis mellékhatások csökkentése érdekében étkezés közben kell bevenni. A tablettákat egészben kell lenyelni.

Amennyiben kimarad egy adag, a beteg be kell vegye a kihagyott adagot amint eszébe jut, azonban ha a következő adag bevételének időpontjánál jár, akkor a beteg hagyja ki a kimaradt adagot, és a gyógyszert a következő, tervezett időpontban vegye be.

4.3 Ellenjavallatok

- a készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;
- akut metabolikus acidózis bármely formája (például laktát acidózis, diabéteszes ketoacidózis),
- diabeteses pre-coma;
- súlyos veseelégtelenség (eGFR < 30 ml/perc/1,73 m^2) (lásd 4.2 és 4.4 pontok),
- a vesefunkció befolyásolására képes akut állapotok, mint például: dehydratio, súlyos fertőzés, sokk (lásd 4.4 pont);
- olyan akut vagy krónikus betegségek, amelyek szöveti hypoxiát okozhatnak, mint például: szív vagy légzési elégtelenség, nemrégiben lezajlott myocardialis infarctus, sokk;
- májkárosodás, heveny alkoholmérgezés, alkoholizmus (lásd 4.2 és 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Laktát acidózis
A laktát acidózis, amely egy nagyon ritka, de súlyos metabolikus szövődmény, leggyakrabban a veseműködés akut rosszabbodásakor, szív- és légzőszervi megbetegedésben vagy szepszisben lép fel. A veseműködés akut rosszabbodásakor a metformin felhalmozódása következik be, ami növeli a laktát acidózis kockázatát.

Dehidráció (súlyos hasmenés vagy hányás, láz vagy csökkent folyadékbevitel) esetén a Vokanamet adagolását átmenetileg fel kell függeszteni, és ajánlott felvenni a kapcsolatot egészségügyi szakemberrel.

Vokanamettel kezelt betegeknél a veseműködést esetlegesen akutan károsító gyógyszerek (például vérnyomáscsökkentők, vízhajtók és nem-szteroid gyulladáscsökkentők [non steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs]) adásának megkezdésekor elővigyázatosság szükséges. A laktát acidózis egyéb kockázati tényezői a túlzott alkoholfogyasztás, a májelégtelenség, a rosszul beállított diabétesz, a ketózis, a tartós éhezés és bármilyen, hipoxiával társuló állapot, valamint laktát acidózist kiváltani képes gyógyszerek együttadása (lásd 4.3 és 4.5 pont).

A betegeket és/vagy gondozóikat tájékoztatni kell a laktát acidózis kockázatáról. A laktát acidózisra jellemző az acidotikus diszpnoe, a hasi fájdalom, az izomgörcsök, az aszténia és a hipotermia, amit kóma követ. Feltételezett tünetek esetén a betegnek abba kell hagynia a Vokanamet szedését, és azonnal orvoshoz kell fordulnia. Diagnosztikai laboratóriumi eredmény a csökkent vér pH (< 7,35), az emelkedett plazma laktátszint (> 5 mmol/l), valamint az emelkedett anionrés és laktát/piruvát arány.

Gondolni kell a laktát acidosis kockázatára az olyan nem specifikus tünetek esetén, mint például az emésztési zavarokat kísérő izomgörcsök, hasi fájdalom és kifejezett gyengeség.

Mitokondriális betegségben ismerten vagy feltételezetten szenvedő betegek
A metformin alkalmazása nem ajánlott mitokondriális betegségben – ilyen például a laktátacidózissal és stroke-szerű epizódokkal járó mitokondriális encephalopathia (*Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes*, MELAS) szindróma és az anyai ágon öröklődő diabetes és süketség (*Maternally inherited diabetes and deafness*, MIDD) – ismerten szenvedő betegeknél, mivel a laktátacidózis exacerbatiója és a neurológiai szövődmények kockázatot jelentenek – mindkettő a betegség súlyosbodásához vezethet.
Ha a metformin bevételét követően MELAS-szindrómára vagy MIDD-re utaló jelek és tünetek alakulnak ki, a metformin adagolását azonnal fel kell függeszteni, és mihamarabb diagnosztikus vizsgálatokat kell elvégezni.

Veseműködés

A csökkent veseműködés az idősebb betegeknél gyakori és tünetmentes. Fokozott elővigyázatosság szükséges azokban a helyzetekben, amikor a veseműködés károsodott lehet, például vérnyomáscsökkentő vagy vízhajtó kezelés elkezdésekor, és amikor egy NSAID kezelést kezdenek el.

A kanaglifozin hatásossága a glykaemiás kontroll esetén függ a veseműködéstől, és a hatásosság csökken mérsékelt fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél, illetve valószínűséggel elmarad súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében (lásd 4.2 pont).

Azoknál a betegeknél, akiknél az eGFR < 60 ml/perc/1,73 m^2 vagy a kreatinin-clearance (CrCl) < 60 ml/perc, a volumendepléciós állapotokkal (pl. posturalis szédülés, orthostaticus hipotenzió, hipotenzió) összefüggő nemkívánatos események gyakoribb incidenciájáról számoltak be, legfőképpen a 300 mg-os adag esetében. Továbbá ezeknél a betegeknél több esetben fordult elő emelkedett kálium szint, és a szérum kreatinin és a vér urea nitrogén (BUN) szintjének emelkedését jelentették (lásd 4.8 pont).

Ezért azoknál a betegeknél, akiknél az eGFR < 60 ml/perc/1,73 m^2 vagy a CrCl < 60 ml/perc, a kanaglifozin adagja nem haladhatja meg a napi 100 mg-ot, és a kanagliflozint nem szabad glykaemiás kontroll céljára alkalmazni az olyan betegeknél, akiknél az eGFR tartósan < 45 ml/perc/1,73 m^2 vagy a CrCl < 45 ml/perc.

Jódozott kontrasztanyagok alkalmazása
Jódtartalmú kontrasztanyagok intravaszkuláris alkalmazása kontrasztanyag-indukált nephropathiához vezethet, ami a metformin felhalmozódásával és a laktát acidózis kockázatának növekedésével jár. A Vokanamet adását fel kell függeszteni a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére, és csak legalább 48 óra elteltével állítható vissza, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Sebészeti beavatkozások
Mivel a Vokanamet metformint tartalmaz, ezért a Vokanamet adását az általános, spinális vagy epidurális anaesthesiával járó műtét idejére fel kell függeszteni. A kezelés leghamarabb 48 órával a műtét, illetve az orális táplálásra való visszatérés után kedhető újra, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult.

B_{12}-vitamin csökkenés/hiány
A metformin csökkentheti a B_{12}-vitamin szérumszintjét. Az alacsony B_{12}-vitamin-szint kockázata növekszik a metformin dózisának, valamint a kezelés időtartamának növelésével és/vagy olyan betegeknél, akiknél ismerten B_{12}-vitamin-hiányt okozó kockázati tényezők állnak fenn. B_{12}-vitamin-hiány gyanúja esetén (például vérszegénység vagy neuropátia esetén) monitorozni kell a B_{12}-vitamin szérumszintjét. A B_{12}-vitamin-hiány kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél a B_{12}-vitamin időszakos monitorozására lehet szükség. A metformin-kezelést addig kell folytatni, ameddig az tolerálható, illetve nem ellenjavallt, és a B_{12}-vitamin-hiány megfelelő korrekciós kezelését kell biztosítani a jelenlegi klinikai irányelveknek megfelelően.

A volumendeplécióval összefüggő mellékhatások kockázata
Hatásmechanizmusa miatt a kanagliflozin a glükóz vizelettel történő kiválasztódásának (urinary glucose excretion; UGE) növelésével ozmotikus diurézist okoz, ami csökkentheti az intravaszkuláris térfogatot és a vérnyomást (lásd 5.1 pont). A kanagliflozin kontrollos klinikai vizsgálataiban emelkedett a volumendeplécióval kapcsolatos mellékhatások (pl. posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio vagy hypotensio) száma, amelyeket a 300 mg-os napi adag alkalmazásakor gyakrabban figyeltek meg, és leggyakrabban a kezelés első három hónapjában léptek fel (lásd 4.8 pont).

Elővigyázatosság szükséges olyan betegeknél, akiknél a vérnyomás kanagliflozin által kiváltott csökkenése kockázatot jelenthet, mint például az olyan betegeknél, akiknek ismert cardiovascularis betegségük van, az olyan betegeknél, akinél az eGFR < 60 ml/perc/1,73 m^2, a vérnyomáscsökkentő kezelésben részesülő betegeknél, akiknek az anamnézisében hypotonia szerepel, diuretikumokkal kezelt betegeknél vagy az idősebb (≥ 65 éves) betegeknél (lásd 4.2 és 4.8 pont).

A volumendepléció következtében többnyire az eGFR átlagának kismértékű csökkenését figyelték meg a kanagliflozin-kezelés megkezdését követő első 6 hétben. Az ismertetett intravaszkuláris térfogat nagyobb mértékű csökkenésre érzékenyebben reagáló betegeknél néha az eGFR nagyobb mértékű

csökkenését (> 30%) figyelték meg, ami idővel javult, és ritkán vezetett a kanagliflozin-kezelés megszakításához (lásd 4.8 pont).

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy jelezzék a volumendepléció tüneteit. Nem ajánlott a kanagliflozin alkalmazása kacs-diuretikummal kezelt betegeknél (lásd 4.5 pont) vagy akiknél volumendepléció áll fenn, pl. akut betegség miatt (pl. gastrointestinalis betegség).

A Vokanamet-tel kezelt betegeknél, olyan társuló állapotok esetében, melyek volumendepléciót eredményezhetnek (mint pl. gastrointestinalis betegség), a volumen státusz (pl. fizikális vizsgálat, vérnyomásmérés, vesefunkciót ellenőrző vizsgálatokat is magában foglaló laboratóriumi vizsgálatok) és a szérum elektrolitok gondos monitorozása ajánlott. Olyan betegeknél, akiknél a Vokanamet-kezelés mellett volumendepléció alakul ki, az állapot rendeződéséig megfontolandó a Vokanamet-kezelés átmeneti abbahagyása. A kezelés megszakítása esetén a glükóz gyakoribb monitorozása szükséges.

Diabeteses ketoacidosis

Diabeteses ketoacidosis (DKA) ritka eseteit, köztük életveszélyes és halálos eseteket is jelentettek az SGLT2-inhibitorokkal kezelt betegeknél, beleértve a kanagliflozint is. Számos esetben az állapot megjelenése atípusos volt, a vércukorértékek mindössze közepes mértékű, 14 mmol/l (250 mg/dl) alatti emelkedésével. Nem ismert, hogy a diabeteses ketoacidosis nagyobb valószínűséggel jelentkezik-e a magasabb kanagliflozin dózisok esetén. A DKA kockázata magasabb a közepes vagy a súlyos vesekárosodás esetén olyan betegeknél, akik inzulint igényelnek.

A diabeteses ketoacidosis kockázatát a nem specifikus tünetek, mint például a hányinger, hányás, étvágytalanság, hasi fájdalom, fokozott szomjúság, nehézlégzés, zavartság, szokatlan fáradtság vagy álmosság esetén mérlegelni kell. Ezeknek a tüneteknek a megjelenése esetén – a vércukorszintre való tekintet nélkül – a betegeknél a ketoacidosist azonnal vizsgálni kell.

Azoknál a betegeknél, akiknél diabeteses ketoacidosisra van gyanú, vagy azt diagnosztizálták, a Vokanamet-kezelést azonnal abba kell hagyni.

A kezelést akut, súlyos betegség miatt hospitalizált betegeknél meg kell szakítani. Amennyiben lehetőség van rá, nagy műtéti beavatkozás előtt, beleértve a hasi és bariátriai műtéteket, vagy bármely más, hosszan tartó koplalással járó invazív beavatkozásokat, megfelelő időtartamra (napokra) fel kell függeszteni a Vokanamet alkalmazását. Javasolt a ketontestek szérumszintjét monitorozni. Alternatív antihyperglykaemiás kezelés megfontolandó, beleértve az inzulinkezelést is.

A ketontestek mennyiségének meghatározása a vérszintből előnyben részesítendő a vizeletszintből történő meghatározásához képest. A Vokanamet-kezelést újra lehet indítani, ha a ketontest-koncentráció normalizálódott és a beteg állapota stabilizálódott.

A Vokanamet-kezelés elkezdésekor a beteg anamnézisében szereplő, a ketoacidosisra esetleg predisponáló tényezőket mérlegelni kell.

Egyes betegeknél a diabeteses ketoacidosis elhúzódhat a Vokanamet-kezelés abbahagyása után, azaz tovább tarthat, mint az a kanagliflozin plazma felezési ideje alapján várható lenne (lásd 5.2 pont). Elhúzódó glucosuriát figyeltek meg tartós diabeteses ketoacidosissal együtt. Kanagliflozin-tól független faktorok szerepet játszhatnak a diabeteses ketoacidosisos periódusok elhúzódásában. Az inzulinhiány is hozzájárulhat az elhúzódó diabeteses ketoacidosis kialakulásához, és ha ez beigazolódik, akkor korrigálás szükséges.

A következők tartozhatnak azok közé a betegek közé, akiknél magasabb lehet a diabeteses ketoacidosis kockázata: alacsony béta-sejt funkciós rezerv kapacitású betegek (pl. 2-es típusú diabeteses, alacsony C-peptidszintű betegek vagy látens autoimmun diabetes felnőtteknél (LADA) vagy olyan betegek, akiknek az anamnézisében pancreatitis szerepel), olyan betegségben szenvedő betegek, ami korlátozott táplálékbevitelhez vagy súlyos dehydratióhoz vezet, azok a betegek, akiknél lecsökkentették az inzulin dózisokat, valamint azok a betegek, akiknél egy akut betegség, műtét vagy

alkoholabúzus miatt fokozott az inzulinigény. Az SGLT2-inhibitorokat ezeknél a betegeknél óvatosan kell alkalmazni.

Az SGLT2-inhibitor-kezelés ismételt elkezdése azoknál a betegeknél, akiknél a korábbi SGLT2-inhibitor-kezelés alatt diabeteses ketoacidosis alakult ki, nem javasolt, csak akkor, ha egy egyértelmű kiváltó tényezőt azonosítottak, és megszüntették azt.

A kanagliflozin biztonságosságát és hatásosságát az 1-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél nem igazolták, és a Vokanametet nem szabad 1-es típusú diabetesben szenvedő beteg kezelésére alkalmazni. A klinikai vizsgálatokból származó, korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy a diabeteses ketoacidosis előfordulása gyakori, amikor az 1-es típusú diabetesben szenvedő betegeket SGLT2-inhibitorokkal kezelik.

Alsó végtagi amputációk
Az igazoltan cardiovascularis betegségben szenvedő vagy a cardiovascularis betegségek legalább két kockázati tényezőjével rendelkező, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél a kanagliflozin alkalmazása az alsó végtagi amputáció emelkedett kockázatával társult, a placebóval szemben (sorrendben 0,63 vs 0,34 esemény/100 betegév), és ez az emelkedés elsősorban a nagylábujj és a lábközépcsontok területén fordult elő (lásd 4.8 pont). A 2-es típusú diabetesben és a diabeteses vesebetegségben szenvedő betegekkel végzett hosszú távú klinikai vizsgálatban nem találtak különbséget az alsó végtagi amputáció kockázatában a 100 mg kanagliflozinnal kezelt csoportotnál a placebóhoz képest. Ebben a vizsgálatban az alább ismertetett óvintézkedéseket alkalmazták. Mivel a háttérmechanizmust nem állapították meg, az amputáció általános kockázati tényezőin kívüli kockázati tényezők nem ismertek.

A Vokanamet-kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell a beteg kórelőzményében az amputáció kockázatát növelő tényezőket. Óvintézkedésként mérlegelni kell az amputációs események magasabb kockázatával bíró betegek körültekintő monitorozását, és a betegeknek szóló, a rutinszerű, megelőző lábápolás és a megfelelő hidratálás fontosságáról nyújtott tanácsadást. A Vokanamet-kezelés leállítása is mérlegelhető az olyan betegeknél, akiknél amputáció előtti események alakulnak ki, mint például az alsó végtag bőrének ulcusa, fertőzés, osteomyelitis vagy gangrena.

A gát necrotizáló fasciitise (Fournier-gangraena)

SGLT2-gátlókat szedő nőknél és férfiaknál a forgalomba hozatalt követően a gát necrotizáló fasciitisét (más néven Fournier-gangraena) jelentették. Ez egy ritka, de súlyos állapot, amely életveszélyes is lehet, és sürgős sebészeti beavatkozást, valamint antibiotikus kezelést igényel.

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy forduljanak orvoshoz, ha a következő tünetek együttesét tapasztalják: fájdalom, érzékenység, erythema vagy duzzanat a nemi szervek vagy a gát területén, láz vagy rossz közérzet mellett. Tudni kell, hogy a necrotizáló fasciitist megelőzheti húgy-ivarszervi fertőzés vagy gáttáji tályog. Fournier-gangraena gyanúja esetén abba kell hagyni a Vokanamet szedését, és azonnal meg kell kezdeni a kezelést (beleértve az antibiotikum-terápiát és a sebészi debridement eljárást).

Emelkedett haematocrit-érték
A haematocrit-érték emelkedését figyelték meg kanagliflozin-kezelés során (lásd 4.8 pont), ezért a már emelkedett haematocrit-értékű betegek körültekintő monitorozása indokolt.

Idősek
Idős betegeknél nagyobb lehet a volumendepléció kockázata, őket nagyobb valószínűséggel kezelik diuretikumokkal és vesekárosodásban is szenvedhetnek. A ≥ 75 éves betegeknél a kanagliflozinnal kezelt betegek nagyobb arányánál jelentettek volumendeplécióval összefüggő mellékhatásokat (pl. posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio, hypotensio). Továbbá a GFR nagyobb mértékű csökkenését jelentették ezeknél a betegeknél (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Gombás genitális fertőzések
Összhangban a nátrium-glükóz ko-transzporter 2 (sodium glucose co-transporter 2; SGLT2) gátló hatásmechanizmussal és a glükóz vizelettel történő fokozott kiválasztódásával, a kanagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatokban nőknél vulvovaginalis candidiasist, férfiaknál balanitist vagy balanoposthitist jelentettek (lásd 4.8 pont). A fertőzés nagyobb valószínűséggel alakult ki korábban gombás genitális fertőzésben szenvedő nőknél és férfiaknál. Balanitis vagy balanoposthitis elsősorban circumcisión át nem esett férfiaknál fordult elő, ami bizonyos körülmények között phimosist és/vagy circumcisiót eredményezett. A gombás genitális fertőzések többségét a Vokanamet-kezelés folytatása mellett az orvos által rendelt vagy a beteg által választott helyi gombaellenes készítményekkel kezelték.

Húgyúti fertőzések
A kanagliflozinnal kezelt betegeknél komplikált húgyúti fertőzések eseteit, köztük pyelonephritist és urosepsist jelentették a forgalomba hozatalt követően, melyek gyakran a kezelés megszakításához vezettek. Komplikált húgyúti fertőzésekben szenvedő betegeknél meg kell fontolni a kanagliflozin-kezelés átmeneti megszakítását.

Szívelégtelenség
A NYHA (New York Heart Association) III stádiumú betegekkel szerzett tapasztalat korlátozott, és nincs a kanagliflozinnal a NYHA IV stádiumú betegekkel klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat.

Laboratóriumi vizeletvizsgálatok
A kanagliflozin hatásmechanizmusának következtében a Vokanamet-et szedő betegek vizeletének glükóz vizsgálata pozitív lesz.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós farmakokinetikai vizsgálatokat nem végeztek a Vokanamet-tel, azonban ilyen vizsgálatokat végeztek az egyes hatóanyagokkal összefüggésben (kanagliflozin és metformin). A kanagliflozin (naponta egyszer 300 mg) és metformin (naponta egyszer 2000 mg) egyidejű alkalmazása nem volt jelentős hatással sem a kanagliflozin, sem a metformin farmakokinetikájára.

Kanagliflozin

Farmakodinámiás kölcsönhatások

Diuretikumok
A kanagliflozin kiegészítheti a diuretikumok hatását, és növelheti a dehydratio és a hypotensio kockázatát (lásd 4.4 pont).

A kanagliflozin adása nem ajánlott kacs-diuretikumokkal kezelt betegeknél.

Inzulin és az inzulin szekréciót fokozó gyógyszerek
Az inzulin és az inzulin szekréciót fokozó gyógyszerek, mint például a szulfonilureák hypoglykaemiát okozhatnak. Ezért Vokanamet-tel kombinált alkalmazás esetén a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében alacsonyabb dózisú inzulinra vagy inzulin szekréciót fokozó gyógyszerre lehet szükség (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Farmakokinetikai kölcsönhatások

Más gyógyszerek kanagliflozinra gyakorolt hatása
A kanagliflozin metabolizmusa elsősorban az UDP-glükuronozil-transzferáz 1A9 (UGT1A9) és 2B4 (UGT2B4) által mediált glükuronid konjugáción keresztül megy végbe. A kanagliflozint a P-glycoprotein (P-gp) és az emlőrák rezisztencia fehérje (Breast Cancer Resistance Protein; BCRP) transzportálja.

Enzimindukálók (pl.: Közönséges orbáncfű [*Hypericum perforatum*], rifampicin, barbiturátok, fenitoin, karbamazepin, ritonavir, efavirenz) a kanagliflozin csökkent expozícióját idézhetik elő. A kanagliflozin és rifampicin (különböző aktív transzporterek és gyógyszer-metabolizáló enzimek induktora) egyidejű alkalmazását követően a kanagliflozin szisztémás expozíció (görbe alatti terület, AUC) 51%-os, a csúcs plazmakoncentráció (C_{max}) 28%-os csökkenését figyelték meg. A kanagliflozin-expozíciók ilyen mértékű csökkenései csökkenthetik a hatásosságot.

Amikor kanagliflozint együtt kell alkalmazni ezen UGT enzimek és transzport proteinek kombinált induktoraival, a kanagliflozinra adott válasz értékelésére a glykaemiás-egyensúly monitorozása szükséges. Amikor kanagliflozint ezen UGT enzimek egy induktorával együtt kell alkalmazni, és további glykaemiás kontroll szükséges, megfontolandó az adag emelése a 150 mg kanagliflozint tartalmazó napi kétszeri Vokanamet-re, ha a beteg tolerálja az aktuálisan alkalmazott kanagliflozin napi kétszeri 50 mg-os adagját (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A kolesztiramin potenciálisan csökkentheti a kanagliflozin expozíciót. Az abszorpcióra kifejtett lehetséges kölcsönhatás minimalizálása érdekében a kanagliflozint egy epesavkötő szer bevétele előtt legalább 1 órával vagy azt követően 4 - 6 órával kell adagolni.

Az interakciós vizsgálatok arra utalnak, hogy a kangliflozin farmakokinetikáját nem változtatja meg a metformin, a hidroklorotiazid, az orális fogamzásgátlók (etinil-ösztradiol és levonorgesztrel), a ciklosporin és/vagy a probenecid.

A kanagliflozin hatása más gyógyszerekre

Digoxin
A naponta egyszer, 7 napon át adott 300 mg kanagliflozin és a digoxin egyszeri 0,5 mg-os adagját 6 napon át követő 0,25 mg-os adag együttes alkalmazása a digoxin AUC-érték 20%-os, a C_{max}-érték 36%-os emelkedését eredményezte, feltehetően a P-gp gátlása miatt. A kanagliflozin P-gp gátlását figyelték meg *in vitro.* Megfelelően monitorozni kell a digoxin vagy más szívglikozid (pl. digitoxin) kezelésben részesülő betegeket.

Lítium
SGLT2-inhibitor lítiummal történő egyidejű alkalmazása csökkentheti a szérum lítium-koncentrációját. A szérum lítium-koncentrációját szorosabban kell monitorozni a kanagliflozin-kezelés során, különösen a kezelés megkezdésekor és az adagolás megváltoztatásakor.

Dabigatrán
A kanagliflozin (gyenge P-gp gátló) hatását dabigatrán etexilát (P-gp szubsztrát) egyidejű alkalmazásakor nem vizsgálták. Mivel a dabigatrán koncentrációk emelkedhetnek kanagliflozin jelenlétében, dabigatrán és kanagliflozin egyidejű alkalmazásakor monitorozás (vérzés vagy anaemia jeleinek keresése) szükséges.

Szimvasztatin
A naponta egyszer, 6 napon át adott 300 mg kanagliflozin és az egyszeri 40 mg szimvasztatin (CYP3A4-szubsztrát) együttes alkalmazása a szimvasztatin AUC-érték 12%-os, a C_{max}-érték 9%-os, a szimvasztatin-sav AUC-érték 18%-os, a C_{max}-érték 26%-os emelkedését eredményezte. A szimvasztatin és szimvasztatin-sav expozíció emelkedése nem tekinthető klinikailag jelentősnek.

Nem zárható ki a kanagliflozin BCRP gátló hatása a vékonybélben, ezért BCRP által transzportált gyógyszerek, mint néhány sztatin, pl.: rozuvasztatin és bizonyos daganat ellenes készítmények emelkedett expozíciója fordulhat elő.

Az interakciós vizsgálatokban a dinamikus egyensúlyi állapotban a kanagliflozin nem fejtett ki klinikailag jelentős hatást a metformin, az orális fogamzásgátlók (etinil-ösztradiol és levonorgesztrel), a glibenklamid, a paracetamol, a hidroklorotiazid vagy a warfarin farmakokinetikájára.

A gyógyszer/laboratóriumi vizsgálatok eredményeire kifejtett zavaró hatás

1,5-anhidroglucitol mérése (1,5 AG)
A kanagliflozin által növelt vizelettel történő glükóz exretio megtévesztően csökkentheti az 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG) szinteket, így az 1,5-anhidroglucitol mérése megbízhatatlan eredményt ad a glykaemiás-egyensúly tekintetében. Ezért Vokanamet kezelésben részesülő betegeknél a glykaemiás-egyensúly megítélésére az 1,5-AG mérése nem használható. A további részletek tekintetében javasolható az 1,5-AG teszt gyártójával való kapcsolatfelvétel.

Metformin

Együttadása nem ajánlott

Alkohol
A Vokanamet metformin hatóanyaga miatt az alkoholintoxikáció fokozza a laktát acidózis kockázatát, különösen éhezés, alultápláltság vagy májkárosodás fennállásakor (lásd 4.4 pont). Az alkohol és az alkoholtartalmú gyógyszerek fogyasztását kerülni kell.

Jódozott kontrasztanyagok
A jódozott kontrasztanyagok radiológiai vizsgálatok során történő intravasculáris adása veseelégtelenséghez vezethet, ami a metformin akkumulálódását eredményezheti, és növelheti a laktát acidosis veszélyét. Ezért a Vokanamet adását fel kell függeszteni a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére, és csak legalább 48 óra elteltével állítható vissza, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Kationos gyógyszerek
A renális tubuláris szekrécióval eliminálódó kationos gyógyszerek (pl. cimetidin) kölcsönhatásba léphetnek a metforminnal azáltal, hogy versengenek az általános tubuláris transzportrendszerekért. Egy hét, egészséges önkéntessel végzett vizsgálat azt mutatta, hogy a naponta kétszer adott 400 mg cimetidin 50%-kal emelte a metformin AUC-értékét és 81%-kal a C_{max}-át. Ezért a glykaemiás-egyensúly szoros ellenőrzése, a dózis javasolt adagoláson belüli módosítása, valamint a diabetes kezelésének megváltoztatása mérlegelendő, ha olyan kationos gyógyszerek kerülnek egyidejű alkalmazásra, amelyek renális tubuláris szekrécióval eliminálódnak (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Óvatossággal adható kombinációk

Egyes gyógyszerek, például az NSAID ok, köztük a szelektív ciklooxigenáz (COX) 2-inhibitorok, az ACE-gátlók, az angiotenzin II-receptor-blokkolók, valamint a vízhajtók, különösen a kacsdiuretikumok károsan befolyásolhatják a veseműködést, és ezáltal növelhetik a laktát acidózis kockázatát. Ezen készítmények metforminnal együttes adásának megkezdésekor, illetve a kombinációs kezelés során a veseműködés szoros ellenőrzése szükséges.

A glükokortikoidoknak (szisztémásan vagy lokálisan alkalmazva), a béta-2-agonistáknak és a diuretikumoknak intrinsic hyperglykaemiás aktivitásuk van. A beteget erről tájékoztatni kell, és a vércukorszint gyakoribb ellenőrzése szükséges, különösen az ilyen gyógyszerekkel történő kezelés kezdetén. Ha szükséges, a másik gyógyszerrel végzett kezelés ideje alatt és annak abbahagyásakor a vércukorszint-csökkentő gyógyszer adagját módosítani kell.

A diretikumok (különösen a kacs-diuretikumok) a vesefunkciót csökkentő potenciáljuk következtében növelhetik a metforminnal összefüggő laktát acidosis kockázatát.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség
Az önmagában adott kanagliflozin vagy a Vokanamet terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. A kanagliflozinnal végzett állatkísérletek során reproduktív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A metformin terhes nőknél (több mint 1000, expozíciónak kitett terhességi kimenetel) történő alkalmazásával kapcsolatban egy regiszter alapú kohorsz vizsgálatból és a közzétett adatokból (meta-analízisek, klinikai vizsgálatok és regiszterek) származó nagy mennyiségű adat nem mutatja a veleszületett fejlődési rendellenességek fokozott kockázatát. A metforminnal végzett állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális vagy magzati fejlődést, szülést vagy szülés utáni fejlődést károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont).

A Vokanamet alkalmazása nem javallt terhesség alatt. Terhesség kimutatásakor a Vokanamet-kezelést abba kell hagyni.

Szoptatás
Nem végeztek állatkísérleteket laktáló állatokkal a Vokanamet hatóanyagait egyidejűleg alkalmazva. Nem ismert, hogy a kanagliflozin és/vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az állatkísérletekből rendelkezésre álló farmakodinámiás/toxikológiai adatok a kanagliflozin/metabolitok anyatejbe történő kiválasztódását, valamint a kanagliflozinnak kitett szoptatott utódokra és fiatal patkányokra gyakorolt, farmakológiailag-mediált hatások kialakulását igazolták (lásd 5.3 pont). A metformin kis mennyiségben kiválasztódik a humán anyatejbe. Az újszülöttre/anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Vokanamet alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

Termékenység
A Vokanamet humán termékenységre kifejtett hatását nem vizsgálták. Állatkísérletekben nem figyeltek meg kanagliflozin vagy metformin által a fertilitásra gyakorolt hatásokat (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Vokanamet nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Mindamellett amikor a Vokanamet-et inzulinnal vagy az inzulin elválasztást fokozó gyógyszerrel történő kezeléshez adják hozzá, a betegeket figyelmeztetni kell a hypoglykaemia kockázatára, valamint a volumendeplécióval összefüggő hatások, mint a posturalis szédülés fokozott kockázatára (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Kanagliflozin

A biztonságossági profil összefoglalása
A kanagliflozin biztonságosságát 22 645, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg esetében értékelték, beleértve a metforminnal kombinált kanagliflozin 16 334 betegnél végzett értékelését is. Továbbá egy 18 hetes, kettős vak, placebokontrollos, II. fázisú, naponta kétszeri adagolást (500 mg metforminhoz adott 50 mg vagy 150 mg kanagliflozin) alkalmazó vizsgálatot végeztek 279 beteg bevonásával, akik közül 186 beteget kezeltek metforminhoz adott kanagliflozinnal.

A biztonságosság és tolerálhatóság elsődleges értékelését négy, 26 hetes placebokontrollos klinikai vizsgálat (monoterápia és metforminhoz, metforminhoz és egy szulfonilureához valamint metforminhoz és pioglitazonhoz adott kiegészítő kezelés) összesített adatán (n = 2313) végezték. A kezelés alatt leggyakrabban jelentett mellékhatások voltak: hypoglykaemia inzulinnal vagy egy

szulfonilureával kombinált kezelés esetén, vulvovaginalis candidiasis, húgyúti fertőzés és polyuria vagy pollakisuria (azaz: gyakori vizelés). A mellékhatások, amelyek ezekben a vizsgálatokban a kanagliflozin-kezelést kapó összes beteg ≥ 0,5%-ánál vezettek a kezelés abbahagyásához: vulvovaginalis candidiasis (nőbetegek 0,7%-a) és balanitis vagy balanoposthitis (férfi betegek 0,5%-a) voltak. A jelentett mellékhatások értékelésére, a mellékhatások beazonosítása érdekében további biztonságossági értékeléseket a kanagliflozin teljes vizsgálati programjából (placebo- és aktív kontrollos vizsgálatok) származó adatok (beleértve a hosszú távú adatokat) felhasználásával végeztek (lásd 2. táblázat) (lásd 4.2, 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A placebo- és aktív kontrollos vizsgálatok összesített elemzésekor az alábbi, 2. táblázatban felsorolt mellékhatásokat azonosították. A kanagliflozin forgalomba hozatalát követő, világszerte történő alkalmazása során jelentett mellékhatásokat szintén a táblázat tartalmazza. Az alább felsorolt mellékhatások gyakoriság és szervrendszeri kategória szerint kerültek osztályozásra. A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 - < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 - < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 - < 1/1000) és nagyon ritka (< 1/10 000), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat: A placebo-[e] és aktív kontrollos vizsgálatokban[e] és a forgalomba hozatalt követően észlelt mellékhatások (MedDRA) táblázatos felsorolása

Szervrendszeri kategória Gyakoriság	**Mellékhatás**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
nagyon gyakori	vulvovaginalis candidiasis[b, j]
gyakori	balanitis vagy balanoposthitis[b, k], húgyúti fertőzés[c] (pyelonephritist és urosepsist jelentettek a forgalomba hozatalt követően)
nem ismert	a gát necrotizáló fasciitise (Fournier-gangraena)[d]
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
ritka	anaphylaxiás reakció
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
nagyon gyakori	hypoglykaemia inzulinnal vagy szulfonilureával együtt alkalmazva[c]
nem gyakori	dehidráció[a]
ritka	diabeteses ketoacidosis[b]
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
nem gyakori	posturalis szédülés[a], ájulás[a]
Érbetegségek és tünetek	
nem gyakori	hypotensio[a], orthostaticus hypotensio[a]
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
gyakori	székrekedés, szomjúság[f], hányinger
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
nem gyakori	fotoszenzitivitás, bőrkiütés[g], urticaria
ritka	angiooedema
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
nem gyakori	csonttörés[h]
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
gyakori	polyuria vagy pollakisuria[i]
nem gyakori	veseelégtelenség (elsősorban volumendeplécióval összefüggésben)

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
gyakori	dyslipidaemia[l], emelkedett haematocrit-érték[b, m]
nem gyakori	emelkedett szérum kreatinin[b, n], emelkedett szérum húgysav[b, o], emelkedett szérum kálium[b, p], emelkedett szérum foszfát[q]
Sebészeti és egyéb orvosi beavatkozások és eljárások	
nem gyakori	alsó végtagi amputációk (elsősorban nagylábujj és lábközépcsont-szintű), különösen a szívbetegség nagy kockázatának kitett betegeknél[b]

[a] Volumendeplécióval összefüggő; lásd 4.4 pont és lásd a mellékhatás leírását alább.

[b] Lásd 4.4 pont és lásd a mellékhatás leírását alább.

[c] Lásd a mellékhatás leírását alább.

[d] Lásd 4.4 pont.

[e] A biztonságossági adatok az egyedi pivotális vizsgálatokból (beleértve a közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegek; idős betegek [≥ 55-től ≤ 80 éves korig]; emelkedett cardiovascularis és renalis kockázatú betegek bevonásával végzett vizsgálatok) a mellékhatások általánosságban azonosak voltak a táblázatban foglalt mellékhatásokkal.

[f] Szomjúság tartalmazza: szomjúság, szájszárazság és polydipsia meghatározásait.

[g] A bőrkiütés tartalmazza: erythematosus bőrkiütés, generalizált bőrkiütés, macularis bőrkiütés, maculo-papularis bőrkiütés, papularis bőrkiütés, viszkető bőrkiütés és vesicularis bőrkiütés meghatározásokat.

[h] Csonttöréssel összefüggő; lásd a mellékhatás leírását alább.

[i] Polyuria vagy pollakisuria tartalmazza: polyuria, pollakisuria, sürgető vizelési inger, nocturia és megnövekedett vizeletmennyiség meghatározásokat.

[j] A vulvovaginális candidiasis tartalmazza: vulvovaginális candidiasis, vulvovaginális gombás fertőzés, vulvovaginitis, vaginális fertőzés, vulvitis és gombás genitális fertőzés meghatározásokat.

[k] Balanitis vagy balanoposthitis tartalmazza: balanitis, balanoposthitis, balanitis candida és gombás genitális fertőzések meghatározásokat.

[l] A kindulási értékhez képest mért %-os átlagos emelkedések kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg *versus* placebo esetén a következők voltak: összkoleszterin 3,4% és 5,2% *versus* 0,9%; HDL-koleszterin 9,4% és 10,3% *versus* 4,0%; LDL-koleszterin 5,7% és 9,3% *versus* 1,3%; nem-HDL-koleszterin 2,2% és 4,4% *versus* 0,7%; trigiceridek 2,4% és 0,0% *versus* 7,6%.

[m] A haematocrit átlagos változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 2,4% és 2,5% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 0,0% a placebo esetén.

[n] A kreatinin átlagos %-os változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 2,8% és 4,0% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 1,5% a placebo esetén.

[o] A vér urea nitrogén átlagos %-os változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 17,1% és 18,0% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 2,7% a placebo esetén.

[p] A szérum kálium átlagos %-os változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 0,5% és 1,0% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 0,6% a placebo esetén.

[q] A szérum foszfát átlagos %-os változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 3,6% és 5,1% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 1,5% a placebo esetén.

Válogatott mellékhatások leírása

Alsó végtagi amputáció

Az igazoltan cardiovascularis betegségben szenvedő vagy a cardiovascularis betegségek legalább két kockázati tényezőjével rendelkező, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél a kanagliflozin alkalmazása az alsó végtagi amputáció kockázatának emelkedésével járt, amint az a két nagyméretű, hosszú távú, randomizált, placebokontrollos, 10 134 beteget értékelő vizsgálatból, a CANVAS-ból és CANVAS-R-ből álló Integrált CANVAS Programban kiderült. Az aránytalanság már az első 26 hetes kezelés alatt megjelent. A CANVAS- és a CANVAS-R-vizsgálatban részt vevő betegeket átlagosan sorrendben 5,7 évig és 2,1 évig követték. Tekintet nélkül a kanagliflozin- vagy a placebo-kezelésre, az amputáció kockázata azoknál a betegeknél volt a legmagasabb, akiknél a vizsgálat megkezdésekor felvett anamnézisben korábbi amputáció, perifériás érbetegség és neuropathia szerepelt. Az alsó végtagi amputáció kockázata nem volt dózisfüggő. Az Integrált CANVAS Program amputációs eredményeit a 3. táblázat mutatja.

Nem volt különbség az alsó végtagi amputáció kockázatában a 100 mg kanagliflozin alkalmazásakor a placebóhoz képest (sorrendben 1,2 vs 1,1 esemény/100 betegév, [HR: 1,11; 95%-os CI: 0,79; 1,56]) egy 2-es típusú diabetesben és diabeteses vesebetegségben szenvedő, 4397 beteg hosszú távú, renalis kimenetelt értékelő vizsgálatban (lásd 4.4 pont). Egy másik, kanagliflozinnal 2-es típusú diabetesben végzett vizsgálatban, amelybe 8114 betegből álló, diabeteses átlagpopulációt vontak be, a kontrollokhoz képest nem észleltek az alsó végtagi amputáció kockázatában megmutatkozó különbséget.

3. táblázat: Az amputáció integrált analízise a CANVAS- és a CANVAS-R-vizsgálatban

	placebo N = 4344	**kanagliflozin N = 5790**
Az összes olyan beteg száma, akiknél esemény következett be, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Incidencia arány (100 betegévenként)	0,34	0,63
HR (95%-os CI) vs. placebo		1,97 (1,41; 2,75)
Minor amputáció, n (%)*	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Major amputáció, n (%)†	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Megjegyzés: Az előfordulási gyakoriság azoknak a betegeknek a számán alapul, akiknek legalább egy amputációjuk volt, és nem az összes amputációs esemény számán. A betegek követését az 1. naptól az első amputációs esemény dátumáig számították. A betegek egy részénél egynél több amputáció történt. A minor és a major amputációk százalékaránya minden egyes betegnél a legmagasabb szintű amputáción alapul.

* Nagylábujj és lábközépcsont-szintű

† Boka, térd alatti és térd feletti

A CANVAS Programon belül, azok közül a betegek közül, akiknek amputációjuk volt, a nagylábujj és lábközépcsont-szint volt a leggyakoribb lokalizáció (71%) mindkét terápiás csoportban (lásd 3. táblázat). Többszörös amputációt (melyek némelyike mindkét alsó végtagot érintette) nem gyakran, és mindkét terápiás csoportban hasonló arányban figyeltek meg.
Alsó végtagi fertőzések, diabeteses lábfekélyek, perifériás verőérbetegség és gangrena voltak azok a leggyakoribb orvosi események, amelyek mindkét terápiás csoportban szükségessé tették az amputációt (lásd 4.4 pont).

A volumendeplécióval összefüggő mellékhatások

A négy, 26 hetes, placebokontrollos vizsgálat összesített elemzésekor a volumendeplécióval összefüggő összes mellékhatás (pl. posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio, hypotensio, dehidráció és syncope) gyakorisága 100 mg kanagliflozin-kezelés mellett 1,2%, 300 mg kanagliflozin-kezelés mellett 1,3% és a placebo-kezelés mellett 1,1% volt. A két, aktív kontrollos vizsgálatban a kanagliflozin-kezeléssel összefüggő gyakoriság a komparátorokéhoz hasonló volt.

Az egyik, a kanagliflozinnal végzett, hosszú távú cardiovascularis vizsgálatban (CANVAS), amelyben a betegek általában idősebbek voltak, és a diabetesszel összefüggő szövődmények aránya magasabb volt, a volumendeplécióval összefüggő mellékhatások incidencia aránya a 100 mg kanagliflozin mellett 2,3, a 300 mg kanagliflozin mellett 2,9 és a placebo esetén 1,9 esemény volt, 100 betegévre vetítve.

Az ezekkel a mellékhatásokkal összefüggő kockázati tényezők értékelésére 13, kontrollos, III. fázisú és IV. fázisú, a kanagliflozin mindkét adagjával folytatott vizsgálat betegeinek nagyobb összesített elemzését (N = 12 441) végezték el. Ebben az összesített elemzésben ezeknek a mellékhatásoknak a gyakorisága általában magasabb volt kacs-diuretikumokkal kezelt betegek, a vizsgálat megkezdésekor 30 ml/perc/1,73 m^2 – < 60 ml/perc/1,73 m^2 eGFR-értékű betegek, illetve a 75 éves vagy annál idősebb betegek esetén. A kacs-diuretikumokkal kezelt betegeknél az előfordulási gyakoriság aránya a napi egyszeri 100 mg kanagliflozin mellett 5,0, a 300 mg kanagliflozin mellett 5,7, míg a kontroll csoportban 4,7 esemény volt, 100 betegévnyi expozícióra vetítve. A vizsgálat megkezdésekor 30 ml/perc/1,73 m^2 - < 60 ml/perc/1,73 m^2 eGFR-értékű betegeknél az előfordulási gyakoriság aránya a napi egyszeri 100 mg kanagliflozin mellett 5,2, a 300 mg kanagliflozin mellett 5,4, míg a kontroll csoportban 3,1 esemény volt, 100 betegévnyi expozícióra vetítve. A 75 éves vagy annál idősebb betegeknél az előfordulási gyakoriság aránya a napi egyszeri 100 mg kanagliflozin mellett 5,3, a

300 mg kanagliflozin mellett 6,1, míg a kontroll csoportban 2,4 esemény volt, 100 betegévnyi expozícióra vetítve (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A kizárólagosan cardiovascularis irányú vizsgálatban és a nagyobb összesített elemzésben, valamint a dedikált, renalis kimenetelt értékelő vizsgálatban nem emelkedett a kanagliflozin-kezelés mellett a volumendepléció miatt abbahagyott kezelések és a volumendeplécióval összefüggő súlyos mellékhatások száma.

Hypoglykaemia inzulinhoz vagy inzulin szekréciót fokozó gyógyszerhez kiegészítésként adott kezelés esetén

A hypoglykaemia gyakorisága alcsony (megközelítőleg 4%) volt a kezelési csoportokban, beleértve a placebót is, amikor monoterápiaként vagy kiegészítő kezelésként metforminhoz adták. Amikor a kanagliflozint inzulinhoz adták, hypoglykaemiát 49,3%, 48,2% és 36,8%-ban figyeltek meg a napi egyszeri 100 mg kanagliflozinnal, a napi egyszeri 300 mg kanagliflozinnal, illetve placebóval kezelt betegeknél, és súlyos fokú hypoglykaemia 1,8%, 2,7% és 2,5%-ban fordult elő a napi egyszeri 100 mg kanagliflozinnal, a napi egyszeri 300 mg kanagliflozinnal, illetve placebóval kezelt betegeknél. Amikor a kanagliflozint egy szulfonilureával végzett kezeléshez adták, hypoglykaemiát 4,1%, 12,5% és 5,8%-ban figyeltek meg a napi egyszeri 100 mg kanagliflozinnal, a napi egyszeri 300 mg kanagliflozinnal, illetve placebóval kezelt betegeknél (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Gombás genitális fertőzések

Vulvovaginális candidiasist (beleértve a vulvovaginitist és a vulvovaginális gombás fertőzést) jelentettek 100 mg kanagliflozinnal és 300 mg kanagliflozinnal kezelt nőbetegek 10,4%, illetve 11,4%-ánál a placebóval kezelt nőbetegek 3,2%-ához képest. A jelentett vulvovaginális candidiasis többsége a kanagliflozin-kezelés első négy hónapjában fordult elő. A kanagliflozint szedő nőbetegek 2,3%-a tapasztalt egynél több fertőzést. Összességében vulvovaginális candidiasis miatt az összes nőbeteg 0,7%-a hagyta abba a kanagliflozin-kezelést (lásd 4.4 pont). A CANVAS Programban a fertőzés medián időtartama hosszabb volt a kanagliflozin csoportban, mint a placebo csoportban.

Candida balanitis vagy balanoposthitis fordult elő a férfi betegeknél, sorrendben 2,98 és 0,79 esemény/100 betegév arányban a kanagliflozin és a placebo mellett. A kanagliflozint szedő férfi betegek 2,4%-ának volt egynél több fertőzése. A kanagliflozin férfi betegek általi, candida balanitis vagy balanoposthitis miatti abbahagyása 0,37 esemény/100 betegév arányban fordult elő. Phimosisról sorrendben 0,39 és 0,07 esemény/100 betegév arányban számoltak be a kanagliflozin és a placebo mellett. Circumcisiót sorrendben 0,31 és 0,09 esemény/100 betegév arányban végeztek a kanagliflozin és a placebo mellett (lásd 4.4 pont).

Húgyúti fertőzések

Klinikai vizsgálatokban húgyúti fertőzéseket gyakrabban jelentettek napi egyszeri kanagliflozin 100 mg és 300 mg esetén (5,9% *versus* 4,3%), a placebo mellett jelentett 4,0%-hoz képest. A fertőzések többsége enyhe vagy közepes fokú volt, súlyos mellékhatások megjelenésének növekedése nélkül. Ezekben a vizsgálatokban a kanagliflozin-kezelés folytatása mellett a betegek reagáltak a standard kezelésekre.

Mindemellett, kanagliflozinnal kezelt betegeknél komplikált húgyúti fertőzések eseteit, köztük pyelonephritist és urosepsist jelentették a forgalomba hozatalt követően, melyek gyakran a kezelés megszakításához vezettek.

Csonttörés

Egy cardiovascularis vizsgálatban (CANVAS) 4327, igazolt vagy a cardiovascularis betegségek legalább két cardiovascularis kockázatával bíró, kezelt beteg esetén az összes, igazolt csonttörés előfordulási gyakoriságának aránya sorrendben 1,6, 1,8 és 1,1 volt 100 követési betegév alatt a 100 mg

kanagliflozin, a 300 mg kanagliflozin és a placebo esetén, és a csonttörés kapcsán megfigyelhető aránytalanság kezdetben a kezelés első 26 hetében alakult ki.

Két másik hosszú távú vizsgálatban, valamint a diabeteses átlagpopulációban végzett vizsgálatokban a kontrollhoz képest nem figyeltek meg törés kockázatában mutatkozó különbséget a kanagliflozin mellett. Egy második cardiovascularis vizsgálatban (CANVAS-R) 5807, igazolt vagy a cardiovascularis betegségek legalább két cardiovascularis kockázatával bíró, kezelt beteg esetén az összes, igazolt csonttörés előfordulási gyakoriságának aránya sorrendben 1,1 és 1,3 esemény volt 100 követési betegév alatt a kanagliflozin és a placebo esetén.

Egy 2-es típusú diabetes és diabeteses vesebetegség miatt kezelt 4397 alany renalis kimenetelt értékelő vizsgálatában az összes igazolt csonttörés előfordulási gyakoriságának aránya 1,2 esemény/100 betegév utánkövetéssel volt mind a 100 mg kanagliflozin, mind a placebo esetén. Egy másik, kanagliflozinnal 2-es típusú diabetesben végzett vizsgálatban, amelybe egy 7729 betegből álló, diabeteses átlagpopulációt vontak be, és ahol a csonttöréseket igazolták, az összes, igazolt csonttörés előfordulási gyakoriságának aránya sorrendben 1,2 és 1,1 esemény volt 100 követési betegév alatt a kanagliflozin és a kontroll esetén. A kanaglifozin 104 hetes kezelést követően nem befolyásolta károsan a csont ásványianyag-sűrűségét.

<u>*Különleges betegcsoportok*</u>

Idősek
Tizenhárom placebokontrollos és aktív kontrollos vizsgálat összevont elemzéskor az időskorú betegek biztonságossági profilja általánosságban azonos volt a fiatalabb betegekével. A ≥ 75 éves betegeknél magasabb volt a volumendeplécióval összefüggő mellékhatások (pl. posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio, hypotensio) előfordulási gyakoriság aránya 5,3, 6,1 és 2,4 esemény/100 betegévnyi expozíció volt a napi egyszeri 100 mg kanagliflozin, a napi egyszeri 300 mg kanagliflozin, illetve a kontroll csoportban. Az eGFR csökkenését (sorrendben -3,4 és -4,7 ml/perc/1,73 m^2) jelentették a 100 mg kanagliflozin és a 300 mg kanagliflozin mellett, a kontroll-csoporthoz (-4,2 ml/perc/1,73 m^2) képest. Az átlagos kiindulási eGFR sorrendben 62,5, 64,7 és 63,5 ml/perc/1,73 m^2 volt a 100 mg kanagliflozin, a 300 mg kanagliflozin és a kontroll-csoport esetén (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Vesekárosodás
Azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási eGFR < 60 ml/perc/1,73 m^2, magasabb volt a volumendeplécióval összefüggő mellékhatások (például a posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio, hypotensio) gyakorisága, 5,3, 5,1 és 3,1 esemény/100 betegévnyi expozíció volt a 100 mg kanagliflozin, a 300 mg kanagliflozin és a placebo esetén (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Az emelkedett szérum-káliumszint teljes előfordulási gyakoriságának aránya magasabb volt a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, ami sorrendben 4,9, 6,1 és 5,4 esemény/100 betegévnyi expozíció volt a 100 mg kanagliflozin, a 300 mg kanagliflozin és a placebo esetén. Általánosságban az emelkedések átmeneti jellegűek voltak, és nem tettek szükségessé speciális kezelést.

A közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a szérum kreatininszint 9,2 µmol/l-es és a vér karbamidnitrogénszintjének megközelítőleg 1,0 mmol/l-es emelkedését figyelték meg a kanagliflozin mindkét dózisa mellett. Az eGFR kezelés alatt bármikor bekövetkező, nagyobb csökkenése (> 30%) előfordulási gyakoriságának aránya sorrendben 7,3, 8,1 és 6,5 esemény/100 betegévnyi expozíció volt a 100 mg kanagliflozin, a 300 mg kanagliflozin és a placebo esetén. Az utolsó, kiindulás utáni érték mellett az ilyen csökkenés előfordulási gyakoriságának aránya 3,3 volt a 100 mg kanagliflozinnal, 2,7 volt a 300 mg kanagliflozinnal, és 3,7 esemény/100 betegévnyi expozíció volt a placebo esetén (lásd 4.4 pont).

A kanagliflozinnal kezelt betegeknél, tekintet nélkül a kiindulási eGFR-re, az átlagos eGFR kezdeti esését tapasztalták. Ezt követően az eGFR fennmaradt, vagy a tartós kezelés alatt fokozatosan emelkedett. Az átlagos eGFR a kezelés abbahagyása után visszatért a kiindulási szintre, ami arra utal,

hogy a hemodinamikai változások szerepet játszhatnak ezekben a vesefunkcióban bekövetkező változásokban.

Metformin

A 4. táblázat szervrendszeri és gyakorisági kategóriánként mutatja be a metforminnal monoterápiaként kezelt betegeknél jelentkező olyan mellékhatásokat, amelyek nem voltak megfigyelhetőek kanagliflozint kapó betegnél. A gyakorisági kategóriák a metformin alkalmazási előírásában található információkon alapulnak.

4. táblázat: A klinikai vizsgálatban és a forgalomba hozatalt követően azonosított, metformin okozta mellékhatások gyakorisága

Szervrendszeri kategóriák Gyakoriság	**Mellékhatás**
Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek	
gyakori	csökkent B_{12}-vitaminszint/-hiány[a]
nagyon ritka	laktát acidózis
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
gyakori	ízérzés zavara
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
nagyon gyakori	gastrointestinalis tünetek[b]
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
nagyon ritka	erythema, pruritus, urticaria
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
nagyon ritka	májfunkciós eltérések, hepatitis

[a] A metformin általában csökkentheti a B_{12}-vitamin szérumszintjét, ami nagyon ritkán klinikailag jelentős B_{12}-vitamin-hiányt (pl. megaloblastos anaemiát) eredményezhet. Az alacsony B_{12}-vitamin-szint kockázata növekszik a metformin dózisának, valamint a kezelés időtartamának növelésével és/vagy olyan betegeknél, akiknél ismerten B_{12}-vitamin-hiányt okozó kockázati tényezők állnak fenn. Ezeknél a betegeknél javasolt a B_{12}-vitamin szintjének időszakos monitorozása.

[b] A gastrointestinalis tünetek mint például a hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom és étvágytalanság leggyakrabban a kezelés kezdetén jelentkeznek, és a legtöbb esetben spontán megszűnnek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése
A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Kanagliflozin
Egészséges alanyoknál az egyszeri, 1600 mg-ig terjedő kanagliflozin adagok, illetve 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél 12 héten át naponta kétszer alkalmazott 300 mg kanagliflozin adag általában jól tolerálható volt.

Metformin
Nem figyeltek meg hypoglykaemiát a metformin hidroklorid 85 g-ig terjedő adagjaival, azonban laktát acidózis előfordult ilyen körülmények között. A metformin jelentős túladagolása vagy az egyidejű kockázatok laktát acidózishoz vezethetnek. A laktát acidózis egy sürgősségi állapot, amit kórházban kell kezelni. A metformin és a laktát eltávolításának leghatékonyabb módja a haemodialysis.

Terápia
Vokanamet túladagolás esetén a beteg klinikai státuszától függően ésszerű az általános szupportív intézkedések alkalmazása, pl. a fel nem szívódott anyag eltávolítása az emésztőrendszerből, klinikai monitorozás és szükség esetén vizsgálatok végzése. A metformin és a laktát eltávolításának

leghatékonyabb módja a haemodialysis. A kanagliflozin elhanyagolható mértékben volt eltávolítható 4 órás hemodialízissel. Nem várható, hogy a kanagliflozin peritoneális dialízissel dializálható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, vércukorcsökkentő szerek kombinációi, ATC-kód: A10BD16.

Hatásmechanizmus

A Vokanamet két antihyperglykaemiás gyógyszert egyesít, melyek eltérő és egymást kiegészítő hatásmechanizmusa javítja a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél a glykaemiás-egyensúlyt: kanagliflozint, ami egy SGLT2 transzporter gátló és a metformin-hidrokloridot, ami a biguanidok csoportjának egyik tagja.

Kanagliflozin

A proximális renális tubulusokban expresszált SGLT2 transzporter felelős a tubulusokban filtrálódott glükóz reabszorpciójának legnagyobb részéért. A diabetes mellitusban szenvedő betegeknél kimutatták a megemelkedett renális glükóz-reabszorpciót, ami hozzájárulhat a tartósan emelkedett vércukorszintekhez. A kanagliflozin az SGLT2 orálisan aktív inhibitora. Az SGLT2 gátlásával a kanagliflozin csökkenti a filtrálódott glükóz reabszorpcióját, valamint a glükóz renális küszöbértékét (renal threshold for glucose; RT_G), és ezáltal növeli a glükóz vizelettel történő kiválasztódását (UGE), ezzel az inzulintól független mechanizmussal csökkentve az emelkedett vércukorszinteket a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél. Az SGLT2 gátlással megnövekedett UGE egyúttal ozmotikus diurézishez, a diuretikus hatás pedig a szisztolés vérnyomás csökkenéséhez vezet. Az UGE-növekedés kalóriavesztést és ezáltal testsúlycsökkenést eredményez, amint azt kimutatták 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekkel végzett vizsgálatokban.

A kanagliflozin UGE növelő hatása, amely közvetlenül csökkenti a vércukorszintet, független az inzulintól. A kanagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatokban vegyes étkezés által kiváltott, a béta-sejt funkciót értékelő homeosztázis modellben (HOMA béta-sejt) bekövetkező javulást, és javuló béta-sejt inzulin szekréciós választ figyeltek meg.

A III. fázisú vizsgálatokban napi egyszeri 300 mg kanagliflozin étkezés előtti adagolása a posztprandiális glükózszint-ingadozás nagyobb mértékű csökkenését eredményezte, a napi egyszeri 100 mg-os adag esetében megfigyelthez képest. A kanagliflozin 300 mg-os adagjának ezen hatása részben az intestinalis SGLT1 (a belekben található fontos glükóz transzporter) helyi gátlása miatt következhet be, a gyógyszer felszívódását megelőzően, a belekben fellépő átmeneti, magas kanagliflozin koncentrációkkal összefüggésben (a kanagliflozin alacsony potenciálú SGLT1-transzporter-inhibitor). A vizsgálatok a kanagliflozin esetében nem mutattak glükóz malabszorpciót.

Metformin

A metformin egy vércukorszint-csökkentő hatású biguanid mely csökkenti mind a bazális mind pedig a posztprandiális plazma glükózszintet. A metformin nem serkenti az inzulinszekréciót ezáltal nem okoz hypoglykaemiát.

A metformin három mechanizmuson keresztül fejtheti ki hatását:

- a glükoneogenezis és a glikogenolízis gátlásán keresztül a máj glükóztermelésének csökkentésével,
- az izmokban az inzulin-szenzitivitás növelésével javítva a perifériás glükózfelvételt és hasznosítást,
- és a belekben zajló glükózfelszívódás késleltetésével.

A glikogén-szintetázra hatva a metformin serkenti az intracelluláris glikogén-szintézist. A metformin fokozza a GLUT-1 és GLUT-4 membrán glükóz-transzporterek transzport-kapacitását.

Embereknél a vércukorszintre kifejtett hatásától függetlenül a metforminnak kedvező hatásai vannak a lipidanyagcserére. Ezt terápiás dózisokkal végzett kontrollos közép- vagy hosszú távú klinikai vizsgálatok során mutatták ki: a metformin csökkenti az összkoleszterin-, az LDL-C- és a trigliceridszinteket.

A kanagliflozin farmakodinámiás hatásai

A kanagliflozin egyszeri vagy többszöri orális adagját követően a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél az RT_G dózisfüggő csökkenését és az UGE növekedését figyelték meg. Az RT_G kb. 13 mmol/l kezdő értékétől kiindulva, a 300 mg-os napi adag mellett a 24-órás átlagos RT_G maximális szupressziója kb. 4 mmol/l – 5 mmol/l-t eredményezett 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél az I. fázisú vizsgálatokban, ami a kezelés által indukált hypoglykaemia alacsony kockázatára utal. Az I. fázisú vizsgálatok során, a napi egyszeri 100 mg vagy 300 mg kanagliflozinnal kezelt 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő vizsgálati alanyoknál az RT_G csökkenések megnövekedett UGE-t eredményeztek 77 g/nap – 119 g/nap tartományban; a megfigyelt UGE 308 kcal/nap – 476 kcal/nap kalóriavesztésnek felel meg. A 26 hetes adagolási időszak alatt az RT_G csökkenései és az UGE növekedései fennmaradtak a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél. A napi vizeletvolumen mérsékelt növekedése (általában < 400 ml – 500 ml) volt megfigyelhető, ami a több napi adagolás során mérséklődött. A kanagliflozin átmenetileg fokozta a vizelettel történő húgysav-kiválasztást (az első napon a kiinduláshoz képest 19%-kal emelkedett, majd a 2. napon 6%-ra és a 13. napon 1%-ra mérséklődött). Ehhez a szérum húgysav-koncentrációnak kb. 20%-os tartós csökkenése társult.

Egy 2-es típusú diabetesben szenvedő betegekkel végzett egyadagos vizsgálatban a kevert étkezés előtt alkalmazott 300 mg-os kezelés késleltette az intestinalis glükózfelszívódást, és mind renalis, mind nem renalis mechanizmuson keresztül csökkentette a postprandiális glükózszintet.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A glykaemiás-egyensúlyban bekövetkező javulás és a cardiovascularis morbiditás és mortalitás csökkenése egyaránt integrált részét képezi a 2-es típusú diabetes kezelésének.

A kanagliflozin és a metformin egyidejű alkalmazását metformint önmagában vagy más vércukorszint-csökkentő gyógyszerrel kombináltan kapó, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vizsgálták, akiknek nem volt megfelelő a glykaemiás kontrollja.

Vokanamet-tel nem végeztek klinikai hatásossági vizsgálatokat; mindamellett egészséges alanyoknál kimutatták a Vokanamet és az egyidejűleg, külön tablettákban alkalmazott kanagliflozin és metformin közötti bioekvivalenciát.

Kanagliflozin

Glykaemiás hatásosság és biztonságosság

Tíz, a kanagliflozin glykaemiás-egyensúlyra gyakorolt hatását értékelő kettős vak, kontrollos klinikai hatásossági és biztonságossági vizsgálatban összesen 10 501, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteg vett részt, beleértve 5151 metforminnal kombinált kanagliflozinnal kezelt beteget. A kanagliflozint kapó betegek rassz szerinti megoszlása a következő volt: 72% fehér, 16% ázsiai, 5% fekete bőrű és 8% egyéb csoportba tartozó. A betegek 17%-a volt hispán. A betegek megközelítőleg 58%-a volt férfi. A betegek átlagos életkora 59,5 év volt (21 évestől 96 éves tartományban), 3135 beteg életkora volt ≥ 65 év, és 513 betegé volt ≥ 75 év. A testtömegindex (Body Mass Index; BMI) a betegek 58%-ánál volt ≥ 30 kg/m^2. A klinikai fejlesztési programban 1085, olyan beteget értékeltek, akiknél a vizsgálat megkezdésekor az eGFR 30 ml/perc/1,73 m^2 –< 60 ml/perc/1,73 m^2 volt.

Placebokontrollos vizsgálatok
A kanagliflozint vizsgálták kettős terápiában metforminnal, kettős terápiában egy szulfonilureával, hármas terápiában metforminnal és egy szulfonilureával, hármas terápiában metforminnal és pioglitazonnal, kiegészítő terápiaként inzulin mellett és monoterápiában (5. táblázat). Általában véve a kanagliflozin klinikailag és statisztikailag szignifikáns ($p < 0,001$) eredményeket mutatott a placebóhoz viszonyítva a glykaemiás kontroll terén, beleértve a glikált hemoglobint (HbA_{1c}), a HbA_{1c} < 7% értéket elérő betegek százalékát, az éhomi vércukorszint (fasting plasma glucose; FPG) vizsgálat megkezdésekor mért értékéhez képest mért változását és az étkezés után 2 órával mért vércukorszintet (postprandial glucose, PPG). Emellett, a placebóval összevetve a testsúly és a szisztolés vérnyomás csökkenését figyelték meg.

Ezen kívül a kanagliflozint hármas terápiában metforminnal és szitagliptinnel vizsgálták, és titrációs kezelési rendben adagolták, 100 mg-os kezdő dózist alkalmazva, amit már a 6. héten 300 mg-ra titráltak azoknál a kiegészítő glykaemiás kontrollt igénylő betegeknél, akiknek megfelelő volt az eGFR-jük, és tolerálták a 100 mg kanagliflozint (5. táblázat). A titrációs kezelési rendben adagolt kanagliflozin a placebóhoz képest klinikailag és statisztikailag szignifikáns ($p < 0,001$) glykaemiás kontrollt eredményezett, beleértve a HbA_{1c}-t és az FPG kiindulási értékhez viszonyított változását, valamint a 7% alatti HbA_{1c}-t elérő betegek százalékarányában bekövetkezett statisztikailag szignifikáns ($p < 0,01$) javulást is. Emellett a testsúly és a szisztolés vérnyomás placebóhoz viszonyított csökkenését figyelték meg.

5. táblázat: Hatásossági eredmények a placebokontrollos vizsgálatok alapján[a]

Kettős kezelés metforminnal (26 hét)			
	kanagliflozin + metformin		**placebo + metformin (N = 183)**
	100 mg (N = 368)	**300 mg (N = 367)**	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	7,94	7,95	7,96
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,79	-0,94	-0,17
Különbség a placebóhoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,62[b] (-0,76; –0,48)	-0,77[b] (-0,91; -0,64)	N/A[c]
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	45,5[b]	57,8[b]	29,8
Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban	88,7	85,4	86,7
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-3,7	-4,2	-1,2
Különbség a placebóhoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-2,5[b] (-3,1; -1,9)	-2,9[b] (-3,5; -2,3)	N/A[c]
Hármas kezelés metforminnal és szulfonilureával (26 hét)			
	kanagliflozin + metformin és szulfonilurea		**placebo + metformin és szulfonilurea (N = 156)**
	100 mg (N = 157)	**300 mg (N = 156)**	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	8,13	8,13	8,12
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,85	-1,06	-0,13
Különbség a placebóhoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,71[b] (-0,90; -0,52)	-0,92[b] (-1,11; -0,73)	N/A[c]
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	43,2[b]	56,6[b]	18,0
Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	93,5	93,5	90,8
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-2,1	-2,6	-0,7

Különbség a placebóhoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-1,4[b] (-2,1; -0,7)	-2,0[b] (-2,7; -1,3)	N/A[c]
Inzulinhoz hozzáadott kezelés[d] (18 hét)			
	kanagliflozin + inzulin		**placebo + inzulin (N = 565)**
	100 mg (N = 566)	**300 mg (N = 587)**	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	8,33	8,27	8,20
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,63	-0,72	0,01
Különbség a placebóhoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,65[b] (-0,73; -0,56)	-0,73[b] (-0,82; -0,65)	N/A[c]
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	19,8[b]	24,7[b]	7,7
Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	96,9	96,7	97,7
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-1,8	-2,3	0,1
Különbség a placebóhoz képest (korrigált átlag) (97,5%-os CI)	-1,9[b] (-2,2; -1,5)	-2,4[b] (-2,8; -2,0)	N/A[c]

Hármas kezelés metforminnal és szitagliptinnel (26 hét)		
	Kanagliflozin + metformin és szitagliptin[g] (N = 107)	**Placebo + metformin és szitagliptin (N = 106)**
HbA_{1c} (%)		
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	8,53	8,38
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,91	-0,01
A placebóhoz viszonyított különbség (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,89[b] (-1,19; -0,59)	
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	32[f]	12
Éhomi plazma glükózszint (mg/dl)		
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	186	180
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-30	-3
A placebóhoz viszonyított különbség (95%-os CI)	-27[b] (-40; -14)	
Testsúly		
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	93,8	89,9
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-3,4	-1,6
Különbség a placebóhoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-1,8[b] (-2,7; -0,9)	

[a] A beválasztás szerinti populáció (intent to treat population) a glykaemiás sürgősségi terápia előtti utolsó vizsgálati megfigyelést használva.

[b] p < 0,001 placebóval összehasonlítva.

[c] Nem értelmezhető.

[d] Kanagliflozin mint inzulinhoz hozzáadott kiegészítő terápia (egyéb vércukorszint-csökkentő gyógyszerekkel vagy azok nélkül).

[e] 100 mg kanagliflozin 300 mg-ra feltitrálva.

[f] p < 0,01 placebóval összehasonlítva.

[g] A kanagliflozin-csoport betegeinek 90,7%-ánál a dózist feltitrálták 300 mg-ra.

A fentiekben bemutatott vizsgálatok mellett egy 18 hetes, egy szulfonilureával végzett kettős terápiás alvizsgálatban és egy 26 hetes, metforminnal és pioglitazonnal végzett hármas terápiás vizsgálatban

megfigyelt glykaemiás hatásossági eredmények általában hasonlóak voltak az egyéb vizsgálatokban megfigyeltekkel.

Egy dedikált vizsgálat kimutatta, hogy a metforminnal egyidejűleg, kettős terápiában naponta kétszer adott 50 mg és 150 mg kanagliflozin klinikailag és statisztikailag szignifikáns eredményeket hozott a glykaemiás-egyensúly terén a placebóhoz képest, beleértve a HbA_{1c}-t, a HbA_{1c} < 7% értéket elérő betegek százalékát, a vizsgálat megkezdésekor mért FPG érték változását és a testsúlycsökkenést amint azt az 6. táblázat mutatja.

6. táblázat: Hatásossági eredmények a napi kétszeri adagolású kanagliflozin placebokontrollos vizsgálatainak alapján[a]

	kanagliflozin		
	50 mg naponta kétszer (N = 93)	**150 mg naponta kétszer (N = 93)**	**placebo (N = 93)**
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	7,63	7,53	7,66
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,45	-0,61	-0,01
Különbség a placebóhoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,44[b] (-0, 637; –0,251)	-0,60[b] (-0,792; -0,407)	N/A[c]
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	47,8[d]	57,1[b]	31,5
Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban	90,59	90,44	90,37
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-2,8	-3,2	-0,6
Különbség a placebóhoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-2,2[b] (-3,1; -1,3)	-2,6[b] (-3,5; -1,7)	N/A[c]

[a] A beválasztás szerinti populáció (intent to treat population) az utolsó vizsgálati megfigyelést használva.

[b] p < 0,001 placebóval összehasonlítva.

[c] Nem értelmezhető.

[d] p = 0,013 placebóval összehasonlítva

Aktív kontrollos vizsgálatok

A kanagliflozint metforminnal való kettős kezelésként glimepiriddel és metforminnal és egy szulfonilureával hármas kezelésként szitagliptinnel hasonlították össze (7. táblázat). A napi egyszeri kanagliflozin 100 mg kettős kezelésként metforminnal a HbA_{1c} hasonló csökkenését eredményezte a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest, illetve a 300 mg-os adag a HbA_{1c} nagyobb ($p < 0,05$) csökkenését eredményezte a glimepiridhez képest, így igazolva a non-inferioritást. A kanagliflozin napi egyszeri 100 mg-os és a kanagliflozin napi egyszeri 300 mg-os adagjaival kezelt betegek kisebb arányban (5,6%, illetve 4,9%) tapasztaltak legalább egy hypoglykaemiás epizódot/eseményt a kezelés 52 hete alatt a glimepiriddel kezelt csoporttal (34,2%) összehasonlítva. Egy, a kanagliflozin napi egyszeri 300 mg-os adagját metforminnal és egy szulfonilureával hármas terápiában adott szitagliptin 100 mg-os adagjával összehasonlító vizsgálatban a kanagliflozin nem alacsonyabb ($p < 0,05$) és nagyobb mértékű ($p < 0,05$) HbA_{1c}-csökkenést eredményezett, mint a szitagliptin. A kanagliflozin napi egyszeri 300 mg és a szitagliptin 100 mg adagja mellett a hypoglykaemiás epizódok/események incidenciája 40,7%, illetve 43,2% volt. Mind a glimepiriddel, mind a szitagliptinnel összevetve szignifikáns javulás volt továbbá megfigyelhető a testsúly és a szisztolés vérnyomás csökkenésében.

7. táblázat: Hatásossági eredmények aktív kontrollos vizsgálatok alapján[a]

Kettős kezelés metforminnal glimepiridhez képest (52 hét)			
	kanagliflozin + metformin		**glimepirid (titrált) + metformin (N = 482)**
	100 mg (N = 483)	**300 mg (N = 485)**	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	7,78	7,79	7,83
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,82	-0,93	-0,81
Különbség a placebóhoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,01[b] (−0,11; 0,09)	-0,12[b] (−0,22; −0,02)	N/A[c]
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	53,6	60,1	55,8
Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	86,8	86,6	86,6
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-4,2	-4,7	1,0
Különbség a placebóhoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-5,2[b] (−5,7; −4,7)	-5,7[b] (−6,2; −5,1)	N/A[c]
Hármas kezelés metforminnal és szulfonilureával szitagliptinhez képest (52 hét)			
	kanagliflozin 300 mg + metformin és szulfonilurea (N = 377)		**szitagliptin 100 mg + metformin és szulfonilurea (N = 378)**
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	8,12		8,13
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-1,03		-0,66
Különbség a placebóhoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,37[b] (-0,50; -0,25)		N/A
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	47,6		35,3
Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	87,6		89,6
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-2,5		0,3
Különbség a placebóhoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-2,8[d] (-3,3; -2,2)		N/A

[a] A beválasztás szerinti populáció (intent to treat population) a glykaemiás sürgősségi terápia előtti utolsó vizsgálati megfigyelést használva.

[b] $p < 0,05$.

[c] Nem értelmezhető.

[d] $p < 0,001$.

A kanagliflozin mint bevezető kombinációs terápia metforminnal

A kanagliflozint bevezető kombinációs terápiaként metforminnal kombinálva értékelték olyan, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél, akiknél sikertelen volt a diéta és a testmozgás.
A metformin XR-rel kombinált 100 mg kanagliflozin és 300 mg kanagliflozin a HbA_{1c} statisztikailag szignifikánsan nagyobb mértékű javulását eredményezte az önmagában adott, megfelelő kanagliflozin dózisokhoz (100 mg és 300 mg) vagy az önmagában adott metformin XR-hez képest (8. táblázat).

8. táblázat: A kanagliflozinnal, mint metforminnal kombinált bevezető terápival végzett 26 hetes aktív kontrollos klinikai vizsgálat eredményei*

Hatásossági paraméter	Metformin XR (N = 237)	Kanagliflozin 100 mg (N = 237)	Kanagliflozin 300 mg (N = 238)	Kanagliflozin 100 mg + Metformin XR (N = 237)	Kanagliflozin 300 mg + Metformin XR (N = 237)
HbA_{1c} (%)					
A vizsgálat megkezdések or mért érték (átlag)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Változás a vizsgálat megkezdések or mért értékhez képest (korrigált átlag)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78
Különbség a 100 mg kanagliflozinhoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)†				-0,40‡ (-0,59; -0,21)	
Különbség a 300 mg kanagliflozinhoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)†					-0,36‡ (-0,56; -0,17)
Különbség a metformin XR-hez képest (korrigált átlag) (95%-os CI)†		-0,06‡ (-0,26; 0,13)	-0,11‡ (-0,31; 0,08)	-0,46‡ (-0,66; -0,27)	-0,48‡ (-0,67; -0,28)
HbA_{1c} < 7% elérő betegek százalékaránya	43	39	43	50§§	57§§
Testsúly					
A vizsgálat megkezdések or mért érték (átlag) kg-ban megadva	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5
%-os változás a vizsgálat megkezdések or mért értékhez képest (korrigált átlag)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2

Különbség a metformin XR-hez képest (korrigált átlag) (95%-os CI)†		-0,9§§ (-1,6; -0,2)	-1,8§ (-2,6; -1,1)	-1,4‡ (-2,1; -0,6)	-2,1‡ (-2,9; -1,4)

* Beválasztás szerinti populáció

† A kovariánsokra, köztük a kiindulási értékre és a stratifikációs tényezőre korrigált legkisebb négyzetes becslés átlaga

‡ Korrigált p = 0,001

§ Korrigált p < 0,01

§§ Korrigált p < 0,05

Különleges betegcsoportok

Három, különleges betegcsoporttal (idősek, betegek akiknél az eGFR értéke 30 ml/perc/1,73 m^2 – < 50 ml/perc/1,73 m^2 és cardiovascularis betegségben szenvedő betegek, vagy olyan betegek akiknél magas a cardiovascularis betegség kockázata) végzett vizsgálatban a kanagliflozint a betegek aktuális, stabil antidiabetikus-kezeléseihez adták (diéta, monoterápia vagy kombinált terápia).

Idősek
Összesen 714 olyan ≥ 55 - ≤ 80 éves beteg (227, 65 - < 75 éves beteg és 46, 75 - < 80 éves beteg) vett részt egy kettős vak, placebokontrollos, 26 hetes vizsgálatban, akiknek az aktuális antidiabetikus kezelése (vércukorszint-csökkentő gyógyszerek és/vagy diéta és testmozgás) nem biztosított kielégítő glykaemiás-egyensúlyt. A HbA_{1c} a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest statisztikailag szignifikáns (p < 0,001), -0,57%-os és -0,70%-os változása volt megfigyelhető napi egyszeri 100 mg-os és napi egyszeri 300 mg-os adag mellett a placebóhoz képest (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Azon betegek, akiknél az eGFR 45 ml/perc/1,73 m^2 – < 60 ml/perc/1,73 m^2 közötti
Azon betegek (n = 721) összesített elemzésekor, akiknél a kiinduláskor az eGFR 45 ml/perc/1,73 m^2 – < 60 ml/perc/1,73 m^2 közötti volt, a kanagliflozin klinikailag jelentősen csökkentette a HbA_{1c} értékeket a placebohoz képest, a 100 mg-os kanagliflozin esetében -0,47%-os, a 300 mg-os kanagliflozin esetében pedig -0,52%-os csökkenést tapasztaltak. A kiinduláskor 45 ml/perc/1,73 m^2 – < 60 ml/perc/1,73 m^2 közötti eGFR értékkel rendelkező betegeknél a 100 mg-os kanagliflozinnal történő kezelés átlagosan -1,8%-os illetve a 300 mg-os kanagliflozin-kezelés átlagosan -2,0%-os javulást mutatott a testtömegben a placebohoz képest.

A kiindulási 45 ml/perc/1,73 m^2–< 60 ml/perc/1,73 m^2 közötti eGFR értékkel rendelkező betegek többsége inzulin és/vagy sulfonilurea-kezelésben részesült (85% [614/721]). Összhangban a várható hipoglikémia fokozódással, ha egy hipoglikémiával nem összefüggésbe hozható gyógyszerrel egészítik ki az inzulin és /vagy sulfonilurea-kezelést, amikor kanagliflozint adtak inzulinhoz és/vagy sulfonilurea-hoz, a hipoglykaemiás epizódok/események gyakoribbá váltak (lásd 4.8 pont).

Éhomi plazma glükózszint

Négy, placebokontrollos vizsgálatban a kanagliflozin-kezelést monoterápiaként alkalmazva vagy egy vagy két orális vércukorszint-csökkentő gyógyszerhez hozzáadva, a placebóval összehasonlítva a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest csökkentette az FPG-t; a napi egyszeri kanagliflozin 100 mg alkalmazása mellett -1,2 mmol/l-től -1,9 mmol/l-ig, illetve a napi egyszeri kanagliflozin 300 mg alkalmazása mellett -1,9 mmol/l-től -2,4 mmol/l-ig terjedően. Ezek a csökkenések a kezelés időtartama alatt fennmaradtak, és a kezelés első napját követően közel maximálisak voltak.

Posztprandiális glükózszint

Vegyes étkezés mellett a kanagliflozin-kezelést monoterápiaként alkalmazva vagy egy vagy két orális vércukorszint-csökkentő gyógyszerhez hozzáadva, a placebóhoz viszonyítva az étkezés előtti vércukorszint-csökkenés és a csökkent posztprandiális glükózszint ingadozások következtében a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest csökkentette a posztprandiális vércukorszintet, a napi

egyszeri kanagliflozin 100 mg alkalmazása mellett -1,5 mmol/l-től -2,7 mmol/l-ig, illetve a napi egyszeri kanagliflozin 300 mg alkalmazása mellett -2,1 mmol/l-től -3,5 mmol/l-ig.

Testsúly

A kanagliflozin 100 mg és 300 mg-os napi egyszeri adagja kettős vagy hármas kiegészítő terápiában metforminnal a testsúly statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte a 26. hétre a placebóhoz képest. Két, 52 hetes aktív kontrollos vizsgálatban, amelyekben a kanagliflozint a glimepiriddel és a szitagliptinnel hasonlították össze, a kanagliflozin metformin mellett kiegészítésként alkalmazva a testsúly tartós és statisztikailag szignifikáns átlagos csökkenését eredményezte, ami a kanagliflozin 100 mg és 300 mg napi egyszeri adagja esetén -4,2%, illetve -4,7% volt a glimepirid és a metformin kombinációjával összevetve (1,0%), és a metforminnal és egy szulfonilureával kombinált napi egyszeri kanagliflozin 300 mg esetén -2,5% volt a metforminnal és egy szulfonilureával kombinált szitagliptinnel összevetve (0,3%).

A metforminnal végzett aktív kontrollos, kettős terápiás vizsgálatban résztvevő betegek egy alcsoportja (N = 208), akiknél kettős röntgenfoton abszorpciometria (DXA) és hasi komputer tomográfiás (CT) vizsgálatokat végeztek a testösszetétel megállapítására, azt mutatta, hogy a kanagliflozinnal elért testsúlycsökkenés kb. kétharmada a zsírtömeg csökkenése miatt következett be, hasonló mennyiségű visceralis és abdominális subcutan zsírvesztés mellett. Kétszáztizenegy (211) beteg vett részt az idős betegek részvételével végzett klinikai vizsgálatból a DXA elemzéssel végzett testösszetétel alvizsgálatban. Ez azt mutatta, hogy a placebóhoz képest a kanagliflozinnal összefüggő testsúlycsökkenés kb. kétharmada a zsírtömeg csökkenése miatt következett be. A csontsűrűség nem változott jelentősen a trabecularis és a corticalis régiókban.

Vérnyomás

A placebokontrollos vizsgálatokban a 100 mg és 300 mg kanagliflozin-kezelés sorrendben a szisztolés vérnyomás átlagosan -3,9 Hgmm-es és -5,3 Hgmm-es csökkenését eredményezte a placebóhoz képest (-0,1 Hgmm), és kisebb hatása volt a diasztolés vérnyomásra, az átlagos változás a 100 mg és a 300 mg kanagliflozin esetén sorrendben -2,1 Hgmm és -2,5 Hgmm volt, a placebóhoz képest (-0,3 Hgmm). A szívverésszámban nem volt figyelemre méltó változás.

Betegek, akiknél a kiindulási HbA_{1c} > 10% - ≤ 12%

A kanagliflozin monoterápiával egy olyan betegekkel végzett alvizsgálatban, akiknél a kiindulási HbA_{1c} > 10% - ≤ 12% volt, a vizsgálat megkezdésétől a HbA_{1c} sorrendben (nem placebóra korrigált) -2,13%-os és -2,56%-os csökkenését eredményezte a 100 mg és a 300 mg kanagliflozin esetén.

Cardiovascularis eredmények a CANVAS Programban

A CANVAS Programban értékelték (a CANVAS- és a CANVAS-R-vizsgálat integrált analízise) a kanagliflozin hatását a cardiovascularis eseményekre olyan 2-es típusú diabetesben szenvedő felnőtteknél, akiknek igazolt cardiovascularis betegségük volt, vagy akiknél a cardiovascularis betegségek kockázata állt fenn (két vagy több cardiovascularis kockázati tényező). Ezek multicentrikus, multinacionális, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportú vizsgálatok voltak, hasonló beválogatási és kizárási kritériumok és betegpopulációk mellett. A CANVAS Program összehasonlította a definíció szerint cardiovascularis eredetű halálozás, a nem végzetes myocardialis infarctus és a nem végzetes stroke összességéből álló jelentős cardiovascularis nemkívánatos esemény (Major Adverse Cardiovascular Event – MACE) előfordulásának a kockázatát a diabetes és az atheroscleroticus eredetű cardiovascularis betegség miatt hagyományos háttérkezelés mellé adott kanagliflozin és a placebo esetén.

A CANVAS-vizsgálatban a betegeket random módon, 1:1:1 arányban 100 mg kanagliflozinra, 300 mg kanagliflozinra, vagy ezeknek megfelelő placebóra állították be. A CANVAS-R vizsgálatban a betegeket random módon, 1:1 arányban 100 mg kanagliflozinra vagy ennek megfelelő placebóra

állították be, és 13 hét után (a tolerabilitás és a glykaemiás szükségletek alapján) megengedett volt a 300 mg-ra történő emelés. Az egyidejűleg adott antidiabetikus és atherosclerosis elleni kezeléseket ezen betegségek hagyományos kezelésének megfelelően módosítani lehetett.

Összesen 10 134 beteget kezeltek (4327-et a CANVAS, és 5807-et a CANVAS-R-vizsgálatban; összesen 4344-et randomizáltak placebóra, és 5790-et kanagliflozinra), és az átlagos expozíciós időtartam 149 hét volt (223 hét volt a CANVAS-, és 94 hét volt a CANVAS-R-vizsgálatban) tartott. A vitális státuszt a vizsgálatok betegeinek 99,6%-ánál regisztrálták. Az átlagéletkor 63 év volt, és 64%-uk volt férfi. A betegek 66%-ának anamnézisében szerepelt igazolt cardiovascularis betegség, 56% anamnézisében szerepelt coronaria betegség, 19%-nál cerebrovascularis kórkép, és 21%-nál perifériás érbetegség, 14%-ának a kórelőzményében volt szívelégtelenség.

A vizsgálat megkezdésekor az átlagos HbA_{1c} 8,2% volt, és a diabetes fennállásának átlagos időtartama 13,5 év volt.

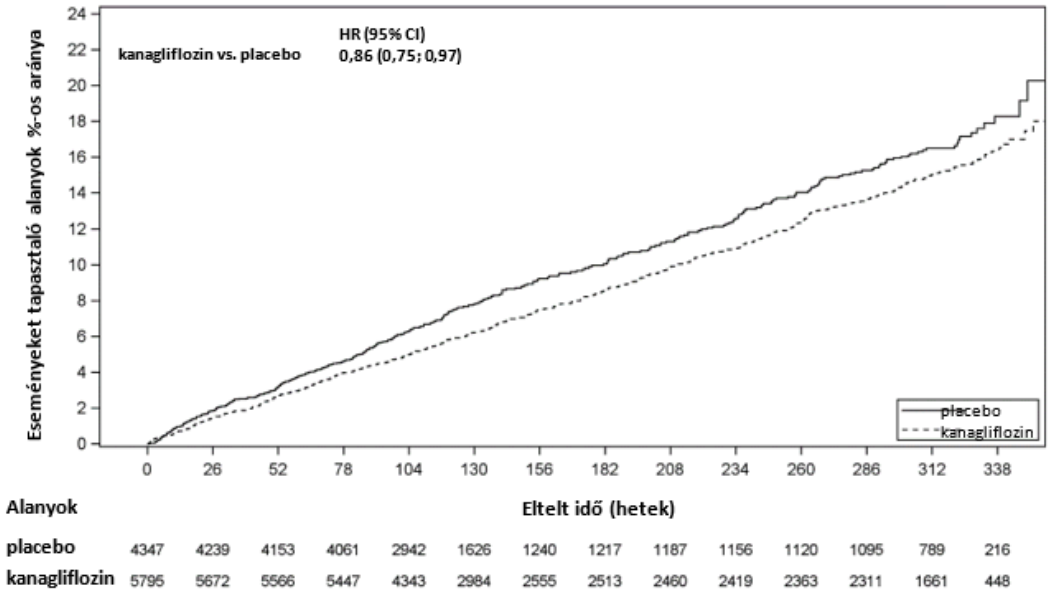
A vizsgálat megkezdésekor a vesefunkció a betegek 80%-ánál normális vagy enyhén károsodott volt, és a betegek 20%-ánál közepes mértékű vesekárosodás volt (átlagos eGFR 77 ml/perc/1,73 m^2). A vizsgálat megkezdésekor a betegeket egy vagy több antidiabetikummal kezelték, köztük metforminnal (77%), inzulinnal (50%) és szulfonilureával (43%).

A CANVAS Program elsődleges végpontja egy jelentős cardiovascularis nemkívánatos esemény első megjelenéséig eltelt idő volt. Egy szekvenciális kondícionális hipotézis-vizsgálaton belül másodlagos végpont volt az összmortalitás és a cardiovascularis mortalitás.

Az összesített kanagliflozin-csoportokban (a 100 mg kanagliflozin, a 300 mg kanagliflozin és a 100 mg-ról 300 mg-ra megemelt kanagliflozin összesített analízise) lévő betegeknél alacsonyabb volt a jelentős cardiovascularis nemkívánatos események aránya, mint a placebo esetén: 2,69 *versus* 3,15 beteg 100 betegévenként (az összesített analízis relatív hazárdja (HR): 0,86; 95%-os CI (0,75, 0,97).

A jelentős cardiovascularis nemkívánatos esemény első megjelenésének alább bemutatott Kaplan–Meier-féle pontdiagramja alapján a jelentős cardiovascularis nemkívánatos esemény csökkenését a kanagliflozin-csoportban már a 26. héten megfigyelték, ami a vizsgálat hátralévő részében mindvégig fennmaradt (lásd 1. ábra).

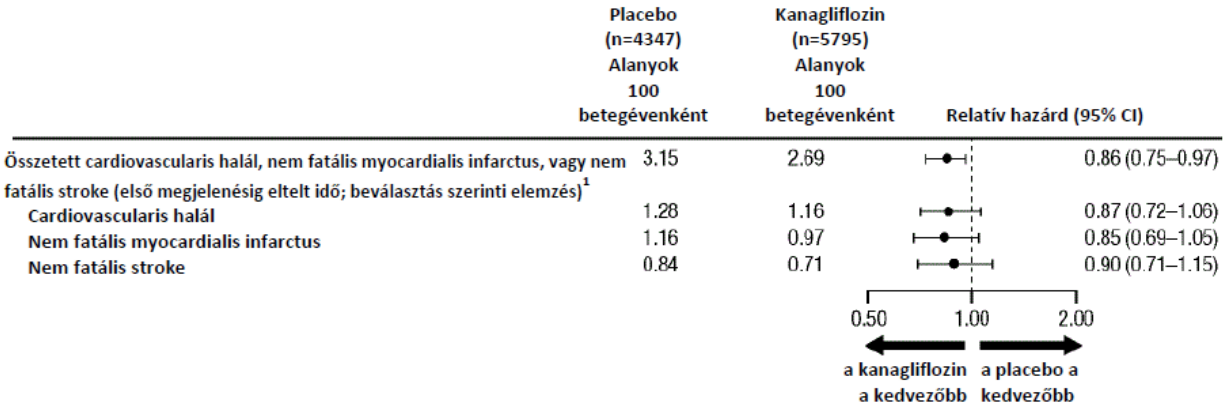
1. ábra: A MACE első megjelenéséig eltelt idő



2011 betegnél volt az eGFR 30 – < 60 ml/perc/1,73 m^2. Ebben az alcsoportban a MACE eredmények konzisztensek voltak az összes eredménnyel.

Minden egyes MACE komponens pozitívan járult hozzá az összes összetevőhöz, amint azt a 2. ábra mutatja. A 100 mg és 300 mg kanagliflozin dózisokra vonatkozó eredmények konzisztensek voltak a kombinált dóziscsoportok eredményeivel.

2. ábra: Az elsődleges összetett végpontra és annak összetevőire gyakorolt terápiás hatás



[1] A szuperioritásra vonatkozó p-érték (2-oldalas) = 0,0158.

Összmortalitás

A kombinált kanagliflozin-csoportban az összmortalitás placebóhoz viszonyított relatív hazárdja 0,87 volt (0,74, 1,01).

Hospitalizációt igénylő szívelégtelenség

A kanagliflozin a placebóhoz képest csökkentette a hospitalizációt igénylő szívelégtelenség kockázatát (HR: 0,67; 95%-os CI (0,52, 0,87)).

Renalis végpontok

A CANVAS Programban az első igazolt nephropathia eseményig (szérum kreatinin megduplázódása, vese-helyettesítő terápia szükségessége, és vesehalál) eltelt idő relatív hazárdja 0,53 (95%-os CI: 0,33, 0,84) a kanagliflozinnál 0,15 esemény 100 betegévenként, szemben a placebo 0,28 eseményével 100 betegévenként. Továbbá, a normo- vagy microalbuminuriás betegeknél a kanagliflozin csökkentette az albuminuria progresszióját 25,8%-kal szemben a placebo 29,2%-ával (HR: 0,73; 95% CI: 0,67, 0,79).

A 100 mg kanagliflozint olyan 2-es típusú cukorbetegségben és diabeteses vesebetegségben szenvedő felnőtteknél vizsgálták, akiknél a számított glomerulusfiltrációs ráta (eGFR) 30 – < 90 ml/perc/1,73 m^2 volt, és albuminuriájuk volt (kreatinin > 33,9–565.6 mg/mmol). Ebben a betegpopulációban nem áll rendelkezésre információ a kanagliflozin/metformin fix dózisú kombinációval.

Metformin

A prospektív, randomizált (UKPDS) vizsgálat állapította meg az intenzív vércukorszint-kontroll hosszú távú előnyét 2-es típusú diabetes mellitusban. Az önmagában alkalmazott diéta sikertelensége után metforminnal kezelt túlsúlyos betegek eredményeinek elemzése az alábbiakat mutatta ki:

- a diabetes mellitusszal kapcsolatos bármely komplikáció abszolút kockázatának szignifikáns csökkenése a metformin csoportban (29,8 esemény/1000 betegév) *versus* az önmagában alkalmazott diéta (43,3 esemény/1000 betegév), p = 0,0023 és *versus* a kombinált szulfonilurea és inzulin monoterápia csoportok. (40,1 esemény/1000 betegév), p = 0,0034;

- a diabetes mellitusszal kapcsolatos bármely mortalitás abszolút kockázatának szignifikáns csökkenése: metformin 7,5 esemény/1000 betegév, diéta önmagában 12,7 esemény/1000 betegév, p = 0,017;
- a teljes mortalitás abszolút kockázatának szignifikáns csökkenése: metformin 13,5 esemény/1000 betegév *versus* diéta önmagában 20,6 esemény/1000 betegév, (p = 0,011) és *versus* a kombinált szulfonilurea és inzulin monoterápia csoportok: 18,9 esemény/1000 betegév (p = 0,021)
- a myocardialis infarctus abszolút kockázatának szignifikáns csökkenése: metformin 11 esemény/1000 betegév, diéta önmagában 18 esemény/1000 betegév, (p = 0,01).

Gyermekek és serdülők
Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Vokanamet vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől 2-es típusú diabetesben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Vokanamet

Egészséges alanyokkal végzett bioekvivalencia vizsgálatok alapján a Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg, és 150 mg/1000 mg kombinált tablettái bioekvivalensek a kanagliflozin és a metformin megfelelő dózisainak önálló tablettákban történő egyidejű adásával.

A Vokanamet 150 mg/1000 mg étellel együtt való alkalmazása nem eredményezett változást a kanagliflozin összexpozíciójában. Nem volt változás a metformin AUC értékében; mindamellett a metformin átlagos csúcs plazmakoncentrációja 16%-kal csökkent, amikor étellel együtt alkalmazták. A csúcs plazmakoncentráció elérésének késleltetését figyelték meg mindkét komponens esetében (2 óra a kanagliflozin és 1 óra a metformin esetében), nem éhomra adva. Ezek a változások valószínűleg klinikailag nem relevánsak. Ahogy a metformint a gasztrointesztinális mellékhatások incidenciájának csökkentése érdekében étellel együtt javasolt alkalmazni, úgy a metforminnal összefüggő gasztrointesztinális intolerálhatóság csökkentése érdekében javasolt a Vokanamet étellel együtt történő bevétele.

Kanagliflozin

A kanagliflozin farmakokinetikája alapvetően hasonló az egészséges alanyok és a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek esetén. Egészséges alanyoknak adott egyszeri 100 mg és 300 mg orális adag után a kanagliflozin gyorsan felszívódott, a csúcs plazmakoncentrációt (medián t_{max}) az adag beadása után 1 - 2 órával érte el. A kanagliflozin plazma C_{max} és az AUC 50 mg és 300 mg között a dózissal arányos módon emelkedett. A látszólagos terminális felezési idő ($t_{1/2}$) (átlagérték± normál szórással megadva) 10,6 ± 2,13 óra, illetve 13,1 ± 3,28 óra volt 100 mg és 300 mg adag esetén. A 100 mg és 300 mg kanagliflozin napi egyszeri adagolásakor dinamikus egyensúlyi állapot 4 - 5 nap után állt be. A kanagliflozin nem mutat időfüggő farmakokinetikai tulajdonságokat, és a többszöri 100 mg és 300 mg adag alkalmazását követően legfeljebb 36%-ban halmozódik fel a plazmában.

Felszívódás
A kanagliflozin átlagos abszolút orális biohasznosulása kb. 65%. A kanagliflozin magas zsírtartalmú étellel történő együttes adása nem volt hatással a kanagliflozin farmakokinetikájára, ezért a kanagliflozin bevehető étellel együtt vagy anélkül (lásd 4.2 pont).

Eloszlás
Egészséges alanyoknál a kanagliflozin átlagos eloszlási térfogata dinamikus egyensúlyi állapotban (V_d) egyszeri intravénás infúziót követően 83,5 liter volt, ami kiterjedt szöveti eloszlásra utal. A kanagliflozin erőteljesen kötődik a plazmafehérjékhez (99%), legfőképpen az albuminhoz. A fehérjekötődés független a kanagliflozin plazmakoncentrációjától. A plazmafehérjéhez való kötődés nem módosul jelentősen vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Biotranszformáció
A kanagliflozin legfőbb metabolikus eliminációs útvonala az *O*-glükuronidáció, a kanagliflozint elsősorban az UGT1A9 és az UGT2B4 glükuronidálja két inaktív *O*-glükuronid metabolittá. A kanagliflozin CYP3A4-mediált (oxidatív) metabolizmusa embernél minimális (kb.7%).

In vitro vizsgálatokban a kanagliflozin a terápiásnál magasabb koncentrációknál nem gátolta a citokróm P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 vagy CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9-et, és nem indukálta a CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4-et. *In vivo* a CYP3A4-re gyakorolt, klinikailag releváns hatás nem volt megfigyelhető (lásd 4.5 pont).

Elimináció
Egészséges alanyoknál egyszeri orális [^{14}C]-kanagliflozin adag alkalmazását követően az alkalmazott radioaktív dózis 41,5%-át, 7,0%-át és 3,2%-át nyerték vissza a székletből kanagliflozinként, hidroxilált metabolitként, illetve *O*-glükuronid metabolitként. A kanagliflozin enterohepatikus körforgása elhanyagolható volt.

Az alkalmazott radioaktív dózisnak kb. 33%-a választódott ki a vizeletben, elsősorban *O*-glükuronid metabolitok formájában (30,5%). A dózis kevesebb mint 1%-a választódott ki változatlanul kanagliflozinként a vizeletben. A kanagliflozin 100 mg és 300 mg adag renális clearance-e az 1,30 ml/perc - 1,55 ml/perc tartományba esett.

A kanagliflozin alacsony clearance-ű hatóanyag, melynek az átlagos szisztémás clearance-e kb. 192 ml/perc egészséges alanyoknál intravénás alkalmazást követően.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás
Egy egyszeri dózissal végzett nyílt vizsgálat a (CrCl felhasználásával, a Cockroft-Gault-egyenlet alapján osztályozott) különböző mértékű vesekárosodásban szenvedő alanyok esetén a kanagliflozin 200 mg-jának farmakokinetikáját vizsgálta egészséges vizsgálati alanyokkal összevetve. A vizsgálatban 8 normál veseműködésű (CrCl ≥ 80 ml/perc) alany, 8 enyhe fokú vesekárosodásban (CrCl 50 ml/perc – < 80 ml/perc) szenvedő alany, 8 közepes fokú vesekárásodásban (CrCl 30 ml/perc – < 50 ml/perc) szenvedő alany és 8 súlyos vesekárásodásban (CrCl < 30 ml/perc) szenvedő alany, valamint 8 hemodializált, végstádiumú vesebetegségben (*end-stage kidney disease* – ESKD) szenvedő alany vett részt.

A kanagliflozin C_{max}-értéke az enyhe, közepes fokú és súlyos vesekárosodásban szenvedő alanyok esetén mérsékelten, sorrendben 13%, 29% és 29%-kal, a hemodialízált alanyok esetében azonban nem emelkedett. Egészséges alanyokkal összevetve a kanagliflozin AUC-értéke enyhe, közepes fokú és súlyos vesekárosodásban szenvedő alanyok esetén sorrendben kb. 17%, 63%, és 50%-kal emelkedett, de hasonló volt az ESKD alanyoknál és az egészséges alanyoknál.

A hemodialízis elhanyagolható mértékben távolította el a kanagliflozint.

Májkárosodás
Normális májműködésű alanyokkal összevetve a kanagliflozin C_{max} és AUC_{∞}értékre vonatkozó mértani átlag aránya 107%, illetve 110% volt Child-Pugh A stádiumú (enyhe fokú májkárosodás), és 96%, illetve 111% volt Child-Pugh B stádiumú (közepes fokú) alanyoknál a kanagliflozin egyszeri 300 mg-os adagjának alkalmazását követően.

Ezek a különbségek nem tekinthetőek klinikailag jelentősnek.

Idősek
Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján az életkornak nem volt klinikailag jelentős hatása a kanagliflozin farmakokinetikájára (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

Gyermekek és serdülők
A kanagliflozin farmakokinetikáját és farmakodinámiáját egy gyermekgyógyászati I. fázisú vizsgálat vizsgálta 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, ≥ 10 és < 18 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél. A megfigyelt farmakokinetikai és farmakodinámiás válaszok megegyezőek voltak a felnőtt alanyoknál tapasztaltakkal.

Egyéb különleges betegcsoportok

Farmakogenetika
Mind az UGT1A9, mind pedig az UGT2B4 genetikai polimorfizmusnak van kitéve. Klinikai adatoknak egy összevont analízisében a kanagliflozin AUC-jének 26%-os és 18%-os növekedését figyelték meg az UGT1A9*1/*3 allélt illetve az UGT2B4*2/*2 allélt hordozóknál. Nem várható, hogy a kanagliflozin expozíciójának ezen növekedései klinikailag relevánsak legyenek. A homozigóta hatás (UGT1A9*3/*3, frekvencia < 0,1%) valószínűleg kifejezettebb, mindazonáltal azt nem vizsgálták.

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján a nem, rassz/etnikai hovatartozás vagy a testtömegindex nincs klinikailag jelentős hatással a kanagliflozin farmakokinetikájára.

Metformin

Felszívódás

Egy metformin-hidroklorid tabletta orális dózisát követően a C_{max} körülbelül 2,5 órán belül (t_{max}) alakult ki. Egészséges egyéneknél egy 500 mg-os vagy 850 mg-os metformin-hidroklorid tabletta abszolút biohasznosulása körülbelül 50-60%. Egy orális dózist követően a fel nem szívódott, székletből visszanyerhető rész 20-30% volt.

Orális alkalmazást követően a metformin felszívódása telítődést mutat, és nem teljes. Feltételezik, hogy a metformin-felszívódás farmakokinetikája nem lineáris.

A metforminra vonatkozó ajánlott adagokat és adagolási sémákat követve a dinamikus egyensúlyi plazmakoncentrációja 24-28 óra alatt alakul ki, és értéke általában kisebb, mint 1 µg/ml. Kontrollos klinikai vizsgálatokban a C_{max} nem lépte túl az 5 µg/ml értéket, még a maxiamális dózisoknál sem.

Az étel csökkenti és kismértékben késlelteti a metformin felszívódásának mértékét. Egy 850 mg-os tabletta orális alkalmazását követően a plazmakoncentráció csúcsa 40%-kal volt alacsonyabb, az AUC 25%-kal csökkent, és a plazmakoncentráció csúcsának eléréséhez szükséges idő 35 perccel nőtt. Ezen megfigyelések klinikai jelentősége nem ismert.

Eloszlás

A plazmafehérjékhez való kötődés elhanyagolható. A metformin bejut a vörösvértestekbe. A vérre vonatkozó csúcsérték alacsonyabb, mint a plazmára vonatkozó csúcs, és ezek körülbelül egyidőben jelentkeznek. A vörösvértestek nagy valószínűséggel egy másodlagos eloszlási kompartmentet képviselnek. Az átlagos eloszlási térfogat (V_d) 63 és 276 l között van.

Biotranszformáció

A metformin változatlan formában választódik ki a vizeletbe. Embernél metabolitokat nem azonosítottak.

Elimináció

A metformin vese-clearance-e > 400 ml/perc, ami azt jelzi, hogy a metformin-hidroklorid glomeruláris filtrációval és tubuláris szekrécióval ürül. Egy orális dózist követően a látszólagos, végső eliminációs felezési idő kb. 6,5 óra.

Vesekárosodás esetén a vese clearance a kreatininnel arányosan csökken, és így az eliminációs felezési idő meghosszabbodása a metformin plazmaszintjének emelkedéséhez vezet.

Gyermekek és serdülők

Egyszeri dózisos vizsgálat: egyszeri, 500 mg-os metformin-hidroklorid dózist követően gyermekbetegek az egészséges felnőtteknél megfigyelthez hasonló farmakokinetikai profilt mutattak.

Többszöri dózisos vizsgálat: az adatok egy vizsgálatra korlátozódnak. Gyermekbetegek estében 7 napig naponta kétszer adott, 500 mg-os ismételt dózisokat követően a csúcs C_{max} és az AUC_{0-t} körülbelül 33%-kal, illetve 40%-kal csökkent összehasonlítva 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttekkel, akik 14 napig naponta kétszer 500 mg ismételt dózisokat kaptak. Ennek korlátozott a klinikai jelentősége, mivel az adag a glykaemiás-egyensúly alapján egyénileg titrált.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Kanagliflozin
A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási és genotoxicitási vizsgálatokból származó nem-klinikai adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A kanagliflozin nem mutatott a fertilitásra és a korai embrionális fejlődésre gyakorolt hatást patkányoknál a maximális ajánlott human adag (maximum recommended human dose; MRHD) expozíciójánál legfeljebb 19-szer nagyobb expozíció mellett.

Egy, patkányokkal végzett embrio-foetális fejlődési vizsgálatban a lábközépcsontok késői csontosodását figyelték meg a 100 mg-os és 300 mg-os adagok klinikai expozíciójának 73-szor, illetve 19-szer nagyobb szisztémás expozícióinál. Nem ismert, hogy a késői csontosodás a kanagliflozin, felnőtt patkányoknál megfigyelt kalcium-homeosztázisra való hatásának tulajdonítható-e.

Egy pre-, illetve posztnatális fejlődési vizsgálatban a vemhesség 6. napjától a szoptatás 20. napjáig a nőstény patkányoknál alkalmazott kanagliflozin a hím és nőstény utódok testsúlyának csökkenését eredményezte az anyaállatnál toxikus > 30 mg/ttkg/nap adagok mellett (a kanagliflozin maximális ajánlott human adagja [maximum recommended human dose; MRHD] esetén a humán expozíciós szint ≥ 5,9-szeresének megfelelő expozíció). Az anyai toxicitás hatása a csökkent testsúlynövekedésre korlátozódott.

A felnőtt patkányoknál megfigyelt hatásokkal összevetve fiatal patkányoknál a születés 21. napjától a 90. napig alkalmazott kanagliflozinnal végzett vizsgálat nem mutatott megnövekedett érzékenységet. Mindamellett a megfigyelhető hatással még nem rendelkező szintnél (No Observable Effect Level; NOEL) a vesemedence dilatatióját figyelték meg a 100 mg-os és 300 mg-os adagok klinikai expozícióinak 2,4-szeres, illetve 0,5-szeres expozíciói mellett, és nem fejlődtek teljesen vissza a kb. 1 hónapos gyógyulási periódus alatt. A fiatal patkányoknál észlelt maradandó renális leletek nagy valószínűséggel a fejlődő patkányvese kanagliflozin miatt megnövekedett vizeletmennyiség kezelésének csökkent képességének tulajdonítható, mivel a patkányvese funkcionális kifejlődése 6 hetes korig tart.

Egy kétéves, 10, 30 és 100 mg/ttkg adaggal végzett vizsgálatban a kanagliflozin hím és nőstény egereknél nem növelte a daganatok előfordulásának gyakoriságát. A legmagasabb, 100 mg/ttkg-os adag az AUC-expozíció alapján a 300 mg-os klinikai adag legfeljebb 14-szerese. Hím patkányok esetében a kanagliflozin mindegyik vizsgált adag (10, 30 és 100 mg/ttkg) esetén növelte a herék Leydig-sejtes daganatainak incidenciáját; a legalacsonyabb, 10 mg/ttkg-os adag az AUC-expozíció alapján a 300 mg-os klinikai adag legfeljebb 1,5-szerese. Hím és nőstény patkányoknál a kanagliflozin nagyobb adagjai (100 mg/ttkg) növelték a pheochromocytomák és a renális tubuláris daganatok incidenciáját; az AUC-expozíció alapján, pheochromocytomák és renális tubuláris daganatok esetén 30 mg/ttkg/nap mellett a NOEL a 300 mg-os napi klinikai adag melletti expozíció 4,5-szerese. Preklinikai és klinikai mechanisztikus vizsgálatok alapján a Leydig-sejtes daganatokat, a renális

tubuláris daganatokat és a pheochromocytomákat patkány-specifikusnak tekintik. Úgy tűnik, hogy patkányoknál a kanagliflozin által indukált renális tubuláris daganatokat és pheochromocytomákat a szénhidrát malabszorpció idézi elő a kanagliflozin a patkányok bélben történő SGLT1 gátlásának következtében; a mechanisztikus klinikai vizsgálatok a maximális ajánlott klinikai adag legfeljebb kétszeresének megfelelő kanagliflozin adagjai mellett embernél nem igazolták a szénhidrát-malabszorpciót. A Leydig-sejtes daganatok a luteinizáló hormon (LH) növekedéséhez kapcsolódnak, amely patkányok esetén a Leydig-sejtes daganatok kifejlődésének ismert mechanizmusa. Egy 12 hetes klinikai vizsgálatban a stimulálatlan LH nem növekedett kanagliflozinnal kezelt hím patkányoknál.

Metformin
A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Környezeti kockázatbecslés: a klinikai alkalmazás során a Vokanamet összetevői közül sem a kanagliflozinnal sem a metforminnal összefüggésben nem jelent környezeti kockázatot.

Kanagliflozin/metformin
Egy patkányokkal végzett embrio-foetális fejlődési vizsgálatban az önmagában adott metformin (300 mg/ttkg/nap) elmaradó/hiányos csontosodást okozott, míg az önmagában adott kanagliflozinnak (60 mg/ttkg/nap) nem voltak hatásai. A kanagliflozin/metformin 60/300 mg/ttkg/nap adagjának alkalmazásakor (a 300/2000 mg dózisra vonatkozó kanagliflozin és metformin klinikai expozíció 11-szeres, illetve 13-szoros expozíciói) ezek a hatások kifejezettebbek voltak, mint az önmagában adott metformin esetén.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag
mikrokristályos cellulóz
hipromellóz
kroszkarmellóz-nátrium
magnézium-sztearát

Filmbevonat
Vokanamet 50 mg/850 mg filmtabletta
makrogol (3350)
poli(vinil-alkohol)
talkum
titán-dioxid (E171)
vörös vas-oxid (E172)
fekete vas-oxid (E172)

Vokanamet 50 mg/1000 mg filmtabletta
makrogol (3350)
poli(vinil-alkohol)
talkum
titán-dioxid (E171)
vörös vas-oxid (E172)
sárga vas-oxid (E172)

Vokanamet 150 mg/850 mg filmtabletta
makrogol (3350)
poli(vinil-alkohol)

talkum
titán-dioxid (E171)
sárga vas-oxid (E172)

Vokanamet 150 mg/1000 mg filmtabletta
makrogol (3350)
poli(vinil-alkohol)
talkum
titán-dioxid (E171)
vörös vas-oxid (E172)
fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály gyermekbiztos zárással, indukciós gyűrűvel és nedvességkötővel ellátva.
A tartály 20 vagy 60 filmtablettát tartalmaz.

Kiszerelés:
1 × 20 filmtabletta
1 × 60 filmtabletta
Gyűjtőcsomagolás: 180 (3 x 60) filmtabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Vokanamet 50 mg/850 mg filmtabletta
EU/1/14/918/001 (20 tabletta)
EU/1/14/918/002 (60 tabletta)
EU/1/14/918/003 (180 tabletta)

Vokanamet 50 mg/1000 mg filmtabletta
EU/1/14/918/004 (20 tabletta)
EU/1/14/918/005 (60 tabletta)
EU/1/14/918/006 (180 tabletta)

Vokanamet 150 mg/850 mg filmtabletta
EU/1/14/918/007 (20 tabletta)
EU/1/14/918/008 (60 tabletta)
EU/1/14/918/009 (180 tabletta)

Vokanamet 150 mg/1000 mg filmtabletta
EU/1/14/918/010 (20 tabletta)
EU/1/14/918/011 (60 tabletta)
EU/1/14/918/012 (180 tabletta)

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. április 23.
A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. december 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe
Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
04100 Latina
Olaszország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:
- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTON DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vokanamet 50 mg/850 mg filmtabletta
Vokanamet 50 mg/1000 mg filmtabletta
Vokanamet 150 mg/850 mg filmtabletta
Vokanamet 150 mg/1000 mg filmtabletta
kanagliflozin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrátot és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.
50 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrátot és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.
150 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrátot és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.
150 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrátot és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
20 filmtabletta
60 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg – 20 filmtabletta)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg – 60 filmtabletta)

EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg – 20 filmtabletta)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg – 60 filmtabletta)

EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg – 20 filmtabletta)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg – 60 filmtabletta)

EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg – 20 filmtabletta)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg – 60 filmtabletta)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

vokanamet 50 mg/850 mg
vokanamet 50 mg/1000 mg
vokanamet 150 mg/850 mg
vokanamet 150 mg/1000 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vokanamet 50 mg/850 mg filmtabletta
Vokanamet 50 mg/1000 mg filmtabletta
Vokanamet 150 mg/850 mg filmtabletta
Vokanamet 150 mg/1000 mg filmtabletta
kanagliflozin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrátot és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.
50 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrátot és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.
150 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrátot és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.
150 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrátot és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta.
20 filmtabletta
60 filmtabletta.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg – 20 filmtabletta)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg – 60 filmtabletta)

EU/1/14/918/004 (50 mg/1,000 mg – 20 filmtabletta)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1,000 mg – 60 filmtabletta)

EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg – 20 filmtabletta)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg – 60 filmtabletta)

EU/1/14/918/010 (150 mg/1,000 mg – 20 filmtabletta)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1,000 mg – 60 filmtabletta)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓLA

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 3 TARTÁLYOS GYŰJTŐCSOMAGOLÁS CÍMKÉJE (BLUEBOX-SZAL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vokanamet 50 mg/850 mg filmtabletta
Vokanamet 50 mg/1000 mg filmtabletta
Vokanamet 150 mg/850 mg filmtabletta
Vokanamet 150 mg/1000 mg filmtabletta
kanagliflozin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrátot és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.
50 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrátot és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.
150 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrátot és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.
150 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrátot és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta.
Gyűjtőcsomagolás: 180 (3 csomag 60 darabos) filmtabletta.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg – 180 filmtabletta)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg – 180 filmtabletta)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg – 180 filmtabletta)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg – 180 filmtabletta)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

vokanamet 50 mg/850 mg
vokanamet 50 mg/1000 mg
vokanamet 150 mg/850 mg
vokanamet 150 mg/1000 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS 1 RÉSZÉNEK KÜLSŐ KARTONDOBOZA (BLUEBOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vokanamet 50 mg/850 mg filmtabletta
Vokanamet 50 mg/1000 mg filmtabletta
Vokanamet 150 mg/850 mg filmtabletta
Vokanamet 150 mg/1000 mg filmtabletta
kanagliflozin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrátot és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.
50 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrátot és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.
150 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrátot és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.
150 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrátot és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta.
60 filmtabletta. A 3 tartályos gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem forgalmazható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg – 180 filmtabletta)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg – 180 filmtabletta)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg – 180 filmtabletta)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg – 180 filmtabletta)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

vokanamet 50 mg/850 mg
vokanamet 50 mg/1000 mg
vokanamet 150 mg/850 mg
vokanamet 150 mg/1000 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKÉJE (GYŰJTŐCSOMAGOLÁS RÉSZE)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vokanamet 50 mg/850 mg filmtabletta
Vokanamet 50 mg/1000 mg filmtabletta
Vokanamet 150 mg/850 mg filmtabletta
Vokanamet 150 mg/1000 mg filmtabletta
kanagliflozin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrátot és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.
50 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrátot és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.
150 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrátot és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.
150 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrátot és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta.
60 filmtabletta
A 3 tartályos gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem forgalmazható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg – 180 filmtabletta)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg – 180 filmtabletta)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg – 180 filmtabletta)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg – 180 filmtabletta)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Vokanamet 50 mg/850 mg filmtabletta
Vokanamet 50 mg/1000 mg filmtabletta
Vokanamet 150 mg/850 mg filmtabletta
Vokanamet 150 mg/1000 mg filmtabletta

kanagliflozin/metformin-hidroklorid

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Vokanamet, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Vokanamet szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Vokanamet-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Vokanamet-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Vokanamet, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Vokanamet két különböző hatóanyagot tartalmaz, a kanagliflozint és a metformint, amik együtt, de egymástól eltérő módon csökkentik a vércukorszintet és segíthetnek megelőzni a szívbetegséget a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő felnőtt betegeknél.

Ezt a gyógyszert önmagában vagy más, az Ön 2-es típusú cukorbetegsége kezelésére szolgáló gyógyszerekkel együtt alkalmazzák (mint például inzulinnal, DPP-4 gátlóval [például szitagliptin, szaxagliptin vagy linagliptin], egy szulfonilureával [például glimepirid vagy glipizid] vagy pioglitazonnal), melyek csökkentik a vércukorszintet. Lehet, hogy ezek közül a gyógyszerek közül már egyet vagy többet is szed a 2-es típusú cukorbetegsége kezelésére. A Vokanamet-et akkor alkalmazzák, ha az Ön vércukorszintjét nem lehet jól beállítani az önmagában adott metforminnal vagy más, a diabétesz kezelésre szolgáló gyógyszerrel együtt. Ha Ön már kanagliflozint és metformint is szed különálló tabletták formájában, a Vokanamet egy tablettával helyettesítheti ezeket a tablettákat.

Fontos, hogy továbbra is betartsa kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által adott, a diétára és a testmozgásra vonatkozó tanácsokat.

Mit nevezünk 2-es típusú diabétesznek?
A 2-es típusú diabétesz olyan betegség, ahol a szervezet nem termel elég inzulint vagy nem képes az általa megfelelő mennyiségben termelt inzulin felhasználására. Túl sok cukor is termelődhet a szervezetben. Ilyenkor magas vércukorszint (glükózszint) alakul ki, ami súlyos egészségügyi következményekhez vezethet, mint a szívbetegség, vesebetegség, vakság és amputáció.

2. Tudnivalók a Vokanamet szedése előtt

Ne szedje a Vokanamet-et:
- ha allergiás a kanagliflozinra, a metforminra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha májbetegségben szenved,
- ha veseműködése súlyosan károsodott,
- ha nem beállított diabétesze (cukorbetegsége) van, amely például súlyos hiperglikémiával (magas vércukorszinttel), hányingerrel, hányással, hasmenéssel, gyors súlyvesztéssel, tejsavas acidózissal (laktát acidózissal) (lásd „A tejsavas acidózis (laktát acidózis) kockázata" című részt) vagy ketoacidózissal jár. A ketoacidózis lényege, hogy a ketontesteknek nevezett anyagok felszaporodnak a vérben, ami diabéteszes prekómához (a kómát megelőző állapothoz) vezethet. Ennek tünetei közé tartozik a hasi fájdalom, a gyors és mély légzés, az aluszékonyság, vagy a szokatlan, gyümölcsös szagú lehelet.
- ha súlyos fertőzése van,
- ha szervezete sok vizet veszít (kiszáradás), például hosszan tartó vagy súlyos hasmenés miatt vagy mert egymás után többször hányt,
- ha diabéteszes prekómája volt,
- ha nemrégiben szívrohama vagy súlyos vérkeringési zavara volt, például „sokk", vagy nehézlégzése van,
- ha nagy mennyiségű alkoholt iszik (akár minden nap, akár csak alkalmanként),
- ha nemrégiben szívelégtelensége volt vagy jelenleg szívelégtelensége van.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A tejsavas acidózis (laktát acidózis) kockázata
A Vokanamet egy nagyon ritka, de nagyon súlyos mellékhatást, az úgynevezett tejsavas acidózist (laktát acidózis) okozhat, különösen akkor, ha az Ön veséi nem működnek megfelelően. A laktát acidózis (tejsavas acidózis) kialakulásának esélye szintén fokozódik nem beállított diabétesz (cukorbetegség), súlyos fertőzés, tartós éhezés vagy alkoholfogyasztás, dehidratáció (testfolyadékhiány; további tájékoztatást lásd alább), májproblémák és minden olyan betegség esetén, amelyben a test egy részének oxigénellátása csökken (mint például súlyos akut szívbetegségben).
Ha a fentiek közül bármelyik Önre vonatkozik, további utasításért forduljon kezelőorvosához.

További tennivalókért azonnal forduljon kezelőorvosához, ha:
- ismert, hogy Ön egy genetikailag öröklődő, mitokondriumokat (a sejtekben lévő energiatermelő alkotóelemek) érintő betegségben szenved, ilyen például a MELAS-szindróma (mitokondriális agyvelőbántalom [mitokondriális enkefalopátia], tejsavas acidózis és sztrókszerű események) vagy az anyai ágon öröklődő cukorbetegség és süketség (angol rövidítése: MIDD).
- a metformin-kezelés megkezdése után az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja: görcsroham, gondolkodást igénylő (kognitív) képességek romlása, mozgások vagy mozdulatok kivitelezésével kapcsolatos nehézségek, idegkárosodást jelző tünetek (például fájdalom vagy zsibbadás), migrén, süketség.

Átmenetileg hagyja abba a Vokanamet szedését, ha olyan betegsége van, amely dehidratációval (jelentős testfolyadékhiánnyal) **járhat**, például súlyos hányás, hasmenés, láz vagy hőhatás, vagy ha a szokásosnál kevesebb folyadékot fogyaszt. További utasításért forduljon kezelőorvosához.

Hagyja abba a Vokanamet szedését, és haladéktalanul beszéljen egy orvossal, vagy menjen a legközelebbi kórházba, ha a laktát acidózis (tejsavas acidózis) tünetei közül néhányat tapasztal, mivel az állapot kómához vezethet.

A laktát acidózis (tejsavas acidózis) tünetei:
- hányás,
- hasi fájdalom,
- izomgörcsök,
- súlyos fáradtságérzéssel járó általános rosszullét,

- légzési nehézség,
- csökkent testhőmérséklet és lassú szívverés.

A laktát acidózis (tejsavas acidózis) sürgősségi állapot, amely kórházi kezelést igényel.

A Vokanamet szedése előtt és a kezelés alatt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:
- arról, hogy mit tehet Ön a kiszáradás megelőzése érdekében (a kiszáradás jeleit lásd a 4. pontban);
- ha 1-es típusú cukorbetegsége van, mert a Vokanamet-et nem szabad alkalmazni ilyen állapot kezelésére;
- ha gyors fogyást, hányingert vagy hányást, hasi fájdalmat, túlzott szomjúságot, gyors és mély légzést, zavartságot, szokatlan álmosságot vagy fáradtságot észlel, édeskés szagúvá vált a lehelete, édes vagy fémes ízt érez a szájában, vagy megváltozik a vizelete vagy a verejtéke szaga, azonnal beszéljen egy orvossal, vagy menjen a legközelebbi kórházba. Ezek a tünetek a „diabéteszes ketoacidózis" jelei lehetnek, egy olyan ritka, de súlyos, néha életveszélyes problémáé, ami a cukorbetegségben, a vizeletében vagy a vérében található „ketontestek" emelkedett szintje következtében alakulhat ki, amit vizsgálatokkal lehet kimutatni. A diabéteszes ketoacidózis kialakulásának a kockázata magasabb lehet tartós éhezés, túlzott alkoholfogyasztás, kiszáradás, az inzulin adagjának hirtelen csökkentése vagy egy nagyobb műtét vagy súlyos betegség miatti magasabb inzulinszükséglet következtében.
- ha nagyobb műtét vagy hosszan tartó koplalást igénylő beavatkozás előtt áll, kérdezze meg kezelőorvosát, hogy abba kell-e hagynia a Vokanamet szedését, és ha igen, mikor kezdje el újra szedni.
- ha kórtörténetében súlyos szívbetegség szerepel, vagy ha szélütése volt;
- ha olyan gyógyszereket szed, amelyek csökkentik a vérnyomását (vérnyomáscsökkentők), és a kórtörténetében alacsony vérnyomás betegség szerepel (hipotenzió). További információkat alább, az „Egyéb gyógyszerek és a Vokanamet" részben talál;
- ha Önnek alsó végtagi amputációja volt;
- fontos, hogy rendszeresen ellenőrizze a lábait és kövesse az Önt kezelő egészségügyi szakember lábápolásra és megfelelő hidratálásra vonatkozóan adott további tanácsait. Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha sebeket vagy elszíneződést észlel, vagy ha érzékenységet tapasztal vagy fáj a lába. Egyes vizsgálatok azt jelzik, hogy a kanagliflozin-szedés hozzájárulhat az alsó végtagi amputáció (elsősorban nagylábujj vagy lábközépcsont-szintű amputáció) kockázatához;
- azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a nemi szerveken vagy a nemi szervek és a végbélnyílás közötti területen fájdalmat, érzékenységet, bőrpírt vagy duzzanatot tapasztal, láz vagy rossz általános közérzet mellett. Ezek a tünetek egy ritka, de súlyos vagy akár életveszélyes fertőzés jelei is lehetnek, amelynek a gát nektrotizáló faszciitisze vagy Fournier-gangréna a neve, és amely elpusztítja a bőr alatti szöveteket. A Fournier-gangréna azonnali kezelést igényel;
- ha élesztőgombák okozta fertőzésre utaló tünetei vannak a nemi szervein, mint például irritáció, viszketés, szokatlan váladékozás vagy kellemetlen szag;
- ha lázzal járó, súlyos vese- vagy húgyúti fertőzése van. Kezelőorvosa arra kérheti Önt, hogy hagyja abba a Vokanamet szedését, amíg meg nem gyógyul.

Veseműködés
A Vokanamet-kezelés megkezdése előtt és a kezelés során vérvizsgálattal fogják ellenőrizni a veseműködését. Kezelőorvosa legalább évente egyszer ellenőrzi az Ön veseműködését. Gyakoribb ellenőrzésekre lehet szükség idős vagy romló veseműködésű betegeknél.

Műtét
Ha nagyobb műtétre van szüksége, a beavatkozás idejére és azt követően egy bizonyos időre fel kell függesztenie a Vokanamet szedését. Kezelőorvosa dönt arról, hogy mikor kell abbahagynia, és mikor kell újra elkezdenie a Vokanamet szedését.

Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy bármilyen más, vércukorszint-csökkentő kezelésre van-e szüksége, amikor abbahagyja a Vokanamet szedését. Nagyon fontos, hogy pontosan kövesse kezelőorvosa utasításait.

Vizeletcukor
A kanagliflozin hatása miatt a gyógyszer szedésének ideje alatt a vizelet cukorvizsgálatának eredménye pozitív lesz.

Gyermekek és serdülők
A Vokanamet alkalmazása nem ajánlott 18 éves kor alatti gyermekek és serdülők számára, mivel ezen betegekcsoportokban nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Egyéb gyógyszerek és a Vokanamet
Ha Önnél kontrasztanyagos röntgenvizsgálatra vagy más képalkotó vizsgálatra van szükség, amelynek során vérkeringésébe jódtartalmú kontrasztanyagot juttatnak, a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére fel kell függesztenie a Vokanamet szedését. Kezelőorvosa dönt arról, hogy mikor kell abbahagynia, és mikor kell újra elkezdenie a Vokanamet szedését.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy a nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez azért fontos, mert ez a gyógyszer befolyásolhatja számos más gyógyszer hatását. Más gyógyszerek is befolyásolhatják ennek a gyógyszernek a hatását. Gyakoribb vércukorszint- és veseműködés-ellenőrzésekre lehet szüksége, illetve lehet, hogy kezelőorvosa módosítja aVokanamet adagját. Különösen fontos, hogy megemlítse az alábbiakat:

- inzulin vagy egy szulfonilurea (mint glimepirid vagy glipizid) diabétesz kezelésére – lehet, hogy kezelőorvosa csökkenteni akarja ezeknek az adagját, hogy megelőzze a túl alacsony vércukorszint kialakulását (hipoglikémia),
- vizeletürítést fokozó gyógyszerek (diuretikumok [vízhajtók]),
- közönséges orbáncfű (depresszió kezelésére szolgáló gyógynövény),
- karbamazepin, fenitoin, vagy fenobarbital (görcsrohamok kezelésére használt gyógyszerek),
- lítium (bipoláris zavar kezelésére alkalmazott gyógyszer),
- efavirenz vagy ritonavir (HIV-fertőzés kezelésére használt gyógyszerek),
- rifampicin (tuberkulózis kezelésre használt antibiotikum),
- kolesztiramin (a vér koleszterinszintjének csökkentésére használt gyógyszer). Lásd 3. „Hogyan kell szedni ezt a gyógyszert” pontot.
- digoxin vagy digitoxin (bizonyos szívbetegségek kezelésére használt gyógyszerek). Szükség lehet a vér digoxin vagy digitoxin szintjének ellenőrzésére, ha Vokanamet-et szed.
- dabigatrán (vérhígító gyógyszer, csökkenti a vérrögképződés kockázatát),
- alkoholt tartalmazó gyógyszerek. Lásd „A Vokanamet egyidejű bevétele alkohollal”.
- cimetidin (gyomorpanaszok kezelésére),
- kortikoszteroidok (számos különböző állapot kezelésére, például súlyos bőrgyulladás vagy asztma kezelésére) szájon át, injekció vagy belélegezés útján alkalmazva,
- béta-2 agonisták (például szalbutamol vagy terbutalin) az asztma kezelésre,
- fájdalom- és gyulladáscsökkentő gyógyszerek (nem-szteroid gyulladáscsökkentők és COX-2-gátlók, például ibuprofén és celekoxib),
- egyes vérnyomáscsökkentő gyógyszerek (ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók).

Az alkohol hatása a Vokanamet-re
Kerülje a túlzott alkoholfogyasztást aVokanamet szedése idején, mivel az alkohol növelheti a laktát acidózis (tejsavas acidózis) előfordulásának kockázatát (lásd a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részt).

Terhesség és szoptatás
Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Vokanamet egyik hatóanyaga a kanagliflozin, aminek az alkalmazása nem ajánlott a terhesség alatt. Amint megtudja, hogy terhes, azonnal beszéljen kezelőorvosával arról, hogy Vokanamet szedése nélkül mi a terhessége alatti vércukorszint beállításának a legjobb módja.

Ha szoptat, nem szedheti ezt a gyógyszert. Beszéljen kezelőorvosával, hogy ennek a gyógyszernek a szedését vagy a szoptatást kell-e abbahagynia.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Vokanamet nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez, a kerékpározáshoz, eszközök és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Mindazonáltal beszámoltak szédülésről és kábaságról, amely befolyásolja a gépjárművezetéshez, a kerékpározáshoz, szerszámok és gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

A Vokanamet és az egyéb, diabétesz kezelésére szolgáló gyógyszerek, mint a szulfonilureák (például glimepirid vagy glipizid) vagy az inzulin együttes alkalmazása okozhat túl alacsony vércukorszintet (hipoglikémia). A hipoglikémia tünetei lehetnek: homályos látás, bizsergő ajkak, remegés, verejtékezés, sápadtság, hangulatváltozás, szorongás vagy zavartság. Ezek befolyásolhatják az Ön gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz, eszközök és gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha az alacsony vércukorszint bármely tünetét észleli.

A Vokanamet nátriumot tartalmaz
A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Vokanamet-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Hogyan kell szednie?
- A Vokanamet ajánlott adagja naponta kétszer egy tabletta.
- Az Ön által szedett Vokanamet mennyisége a betegségétől és attól függően változik, hogy mennyi kanagliflozinra és metforminra van szüksége a vércukorszintje beállításához.
- Kezelőorvosa az Önnek megfelelő hatáserősséget fogja felírni.

A gyógyszer szedése
- A tablettát egészben, vízzel nyelje le.
- A tablettáját étkezés közben ajánlott bevenni, így csökken a gyomorműködés zavarának a kockázata.
- Próbálja meg azonos napszakban bevenni. Ez segíthet Önnek, hogy eszébe jusson bevenni.
- Ha kezelőorvosa a kanagliflozint és epesavkötőt, például kolesztiramint (a vér koleszterinszintjét csökkentő gyógyszer) ír fel Önnek, a kanagliflozint az epesavkötő bevétele előtt legalább 1 órával vagy azt követően 4-6 órával kell bevennie.

Lehet, hogy kezelőorvosa más vércukorszintet csökkentő gyógyszerrel együtt írja fel Önnek a Vokanamet-et. Ne felejtsen el figyelni arra, hogy az egészsége szempontjából legjobb eredmény elérése érdekében minden gyógyszerét a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően vegye be.

Diéta és testmozgás
A cukorbetegség kézbentartása érdekében továbbra is követnie kell kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által adott, a diétára és testmozgásra vonatkozó tanácsait. Különösen fontos, hogy ha diabéteszes testsúlycsökkentő étrendet folytat, azt továbbra is tartsa be, amíg ezt a gyógyszert szedi.

Ha az előírtnál több Vokanamet-et vett be
Mivel a Vokanamet metformint tartalmaz, ha az előírtnál többet vett be ebből a gyógyszerből, laktát acidózist tapasztalhat. Ha ez történik Önnel, azonnali kórházi kezelésre lehet szüksége, mivel a laktát acidózis kómához vezethet. A laktát acidózis tünetei: hányás, hasi fájdalom, izomgörcsök, súlyos fáradtságérzéssel járó általános rosszullét, légzési nehézség. További tünetek: csökkent testhőmérséklet és lassú szívverés. Azonnal hagyja abba a gyógyszer szedését és beszéljen egy orvossal, vagy menjen azonnal a legközelebbi kórházba (lásd 2. pont). Vigye magával a gyógyszer dobozát.

Ha elfelejtette bevenni a Vokanamet-et
- Ha elfelejt egy adagot bevenni, amint eszébe jut, vegye be. Azonban, ha a következő adag bevételének az időpontjánál jár, hagyja ki az elfelejtett adagot.
- Ne vegyen be kétszeres adag gyógyszert a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Vokanamet szedését
Ha abbahagyja a gyógyszer szedését, a vércukorszintje emelkedhet. Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy előzőleg megbeszélné kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Hagyja abba a Vokanamet szedését, és azonnal beszéljen kezelőorvosával, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:

Súlyos allergiás reakció (ritka, 1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)
A súlyos allergiás reakció tünetei közé tartozhatnak:
- az arc, az ajkak, a szájüreg, a nyelv vagy a garat feldagadása, amely nehézlégzéshez vagy nehezített nyeléshez vezethet.

Laktát acidózis (nagyon ritka, 10 000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)
A Vokanamet egy nagyon ritka, de nagyon súlyos mellékhatást, úgynevezett laktát acidózist (tejsavas acidózist) okozhat (lásd a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részt). Ha ez bekövetkezik, **hagyja abba aVokanamet szedését, és azonnal beszéljen egy orvossal, vagy menjen a legközelebbi kórházba,** mivel a laktát acidózis kómához vezethet.

Diabéteszes ketoacidózis (ritka, 1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)
A diabéteszes ketoacidózis tünetei (lásd még 2. pont):
- vizeletében vagy vérében magasabb a „ketontestek” szintje,
- gyors fogyás,
- hányinger vagy hányás,
- hasi fájdalom,
- túlzott szomjúság,
- gyors és mély légzés,
- zavartság,
- szokatlan álmosság vagy fáradtság,
- édeskés szagúvá vált lehelet, édes vagy fémes íz a szájában, vagy a vizelete vagy a verejtéke szagának megváltozása.

Ez a vércukorszintjétől függetlenül is kialakulhat. Orvosa dönthet úgy, hogy átmenetileg vagy véglegesen leállítja a Vokanamet-kezelést.

Kiszáradás (nem gyakori, 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- túl sok folyadék elvesztése a szervezetből (dehidráció). Ez gyakrabban fordul elő idősebb betegeknél (75 éves vagy idősebb), vesebetegségben szenvedőknél és akik vízhajtót (diuretikumot) szednek.
  A kiszáradás lehetséges tünetei a következők:
  - szédelgés vagy kábaság érzése,
  - felálláskor jelentkező gyengeség, szédülés vagy ájulás,
  - nagyon száraz vagy összeragadó száj, kifejezett szomjúságérzés,
  - nagyfokú gyengeség vagy fáradtság érzése,
  - kevés vizelet ürítése vagy egyáltalán nincs vizeletürítés,
  - gyors szívverés.

Mielőbb mondja el kezelőorvosának, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:
Hipoglikémia (nagyon gyakori, 10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- alacsony vércukorszint (hipoglikémia) – ha ezt a gyógyszert inzulinnal vagy egy szulfonilureával (például glimepirid vagy glipizid) együtt szedi.
  Az alacsony vércukorszint lehetséges jelei a következők:
  - homályos látás,
  - bizsergő ajkak,
  - remegés, verejtékezés, sápadtság,
  - hangulatváltozás, szorongás vagy zavartság.

Kezelőorvosa elmondja Önnek, miként kezelje az alacsony vércukorszintet, és mit tegyen, ha a fenti jelek bármelyikét észleli.

Húgyúti fertőzések (gyakori, 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a húgyutak súlyos fertőzésének jelei például:
  - láz és/vagy hidegrázás,
  - égő érzés vizeletürítés közben (vizelés),
  - háti vagy vesetáji fájdalom.

Bár nem gyakori, de ha vért lát a vizeletében azonnal mondja el kezelőorvosának.

További mellékhatások a kanagliflozin önálló alkalmazásakor:
Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- a hüvely gombás fertőzése.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- kiütés vagy vörösség a hímvesszőn vagy a fitymán (gombás fertőzés),
- vizelési szokások változása (beleértve a gyakoribb vagy nagyobb mennyiségű vizeletürítést, sürgős vizeletürítési ingert, éjszakai vizeletürítési ingert),
- székrekedés,
- szomjúságérzés,
- émelygés (hányinger),
- vérvizsgálatok a vérzsír (koleszterin) változását valamint a vörösvértestek mennyiségének (hematokrit) emelkedését mutathatják.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- bőrkiütés vagy bőrvörösség - ez lehet viszkető, és ide tartoznak a kiemelkedő dudorok, váladékozás vagy hólyagok,
- csalánkiütés,
- vérvizsgálatok a veseműködés változását (kreatinin- vagy húgysav-értékek emelkedése) vagy a káliumszint emelkedését mutathatják,
- vérvizsgálatok a vér foszfát szintjének emelkedését mutathatják,
- csonttörés,

- veseelégtelenség (elsősorban a szervezetéből történő, túl nagy mennyiségű folyadék elvesztése következtében),
- alsó végtagi amputációk (elsősorban nagylábujj), különösen abban az esetben, ha Önnél nagy a szívbetegség kockázata,
- fitymaszűkület – nehéz hátrahúzni a hímvessző hegye körül lévő előbőrt,
- bőrreakciók a napfény hatására.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
- a gát nekrotizáló faszciitisze vagy Fournier-gangréna, amely a nemi szervek vagy a nemi szervek és a végbélnyílás közötti terület súlyos lágyrészfertőzése.

További mellékhatások a metformin önálló alkalmazásakor, ezeket kanagliflozinnal összefüggésben nem figyelték meg:
- nagyon gyakori: émelygés (hányinger) vagy hányás, hasmenés, hasi fájdalom, étvágytalanság,
- gyakori: fémes szájíz (ízérzés zavara), csökkent B_{12}-vitaminszint a vérben (vérszegénységet okozhat – vörösvértestek alacsony száma a vérben),
- nagyon ritka: a májfunkciós vizsgálatok eredményeinek kóros eltérései, májgyulladás (ez egy májbetegség), és viszketés.

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Vokanamet-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP / Felhasználható) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Ne alkalmazza a Vokanamet-et, ha a csomagolás sérült vagy rongálás jeleit mutatja.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Vokanamet?
- A készítmény hatóanyagai a kanagliflozin és a metformin-hidroklorid.
  - *Vokanamet 50 mg/850 mg filmtabletta*
    50 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrátot és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.
  - *Vokanamet 50 mg/1000 mg filmtabletta*
    50 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrátot és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.
  - *Vokanamet 150 mg/850 mg filmtabletta*
    150 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrátot és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.

- *Vokanamet 150 mg/1000 mg filmtabletta*
  150 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrátot és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.

- Egyéb összetevők:
  - *tablettamag*: mikrokristályos cellulóz, hipromellóz, kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát.
  - *filmbevonat:*
    - *Vokanamet 50 mg/850 mg filmtabletta*
      makrogol 3350, poli(vinil-alkohol), talkum, titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172) és fekete vas-oxid (E172).
    - *Vokanamet 50 mg/1000 mg filmtabletta*
      makrogol 3350, poli(vinil-alkohol), talkum, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172) és vörös vas-oxid (E172).
    - *Vokanamet 150 mg/850 mg filmtabletta*
      makrogol 3350, poli(vinil-alkohol), talkum, titán-dioxid (E171) és sárga vas-oxid (E172).
    - *Vokanamet 150 mg/1000 mg filmtabletta*
      makrogol 3350, poli(vinil-alkohol), talkum, titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172) és fekete vas-oxid (E172).

Milyen a Vokanamet külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
- *Vokanamet 50 mg/850 mg filmtabletta*: rózsaszín, kapszula alakú, kb. 20 mm hosszú, egyik oldalán „CM”, a másik oldalán „358” mélynyomással.
- *Vokanamet 50 mg/1000 mg filmtabletta*: bézs színű, kapszula alakú, kb. 21 mm hosszú, egyik oldalán „CM”, a másik oldalán „551” mélynyomással.
- *Vokanamet 150 mg/850 mg filmtabletta*: világos sárga, kapszula alakú, kb. 21 mm hosszú, egyik oldalán „CM”, a másik oldalán „418” mélynyomással.
- *Vokanamet 150 mg/1000 mg filmtabletta*: bíbor színű, kapszula alakú, kb. 22 mm hosszú, egyik oldalán „CM”, a másik oldalán „611” mélynyomással.

A Vokanamet nagy sűrűségű polietilén (HDPE), gyermekbiztos zárral ellátott tartályban kapható. Kiszerelések: 20 és 60 tablettát tartalmazó dobozban, illetve gyűjtőcsomagolásban, 180 tablettát tartalmazó (3 db 60 tablettát tartalmazó tartály) kiszerelésekben.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja:
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

Gyártó
Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
04100 Latina
Olaszország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

België/Belgique/Belgien
Menarini Benelux NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 721 4545
medical@menarini.be

България
“Берлин-Хеми/А. Менарини България” ЕООД
тел.: +359 2 454 0950
bcsofia@berlin-chemie.com

Česká republika
Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o.
Tel: +420 267 199 333
office@berlin-chemie.cz

Danmark
Berlin-Chemie AG
Tlf: +45 78 71 31 21

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13
info@menarini.gr

España
Laboratorios Menarini, S.A.
Tel: +34 93 462 88 00
info@menarini.es

France
MENARINI France
Tél: +33 (0)1 45 60 77 20
im@menarini.fr

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
A. Menarini Pharmaceuticals Ireland Ltd
Tel: +353 1 284 6744
medinfo@menarini.ie

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Menarini Benelux NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 721 4545
medical@menarini.be

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Menarini Benelux NV/SA
Tel: +32 (0)2 721 4545
medical@menarini.be

Norge
Berlin-Chemie AG
Tlf: +45 78 71 31 21

Österreich
A. Menarini Pharma GmbH
Tel: +43 1 879 95 85-0
office@menarini.at

Polska
Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 566 21 00
biuro@berlin-chemie.com

Portugal
A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.
Tel: +351 210 935 500
menporfarma@menarini.pt

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Laboratori Guidotti S.p.A.
Tel: +39 050 971011
contatti@labguidotti.it

Κύπρος
MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13
info@menarini.gr

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenská republika
Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Slovakia s.r.o
Tel: +421 2 544 30 730
slovakia@berlin-chemie.com

Suomi/Finland
Berlin-Chemie/A. Menarini Suomi Oy
Puh/Tel: +358 403 000 760
fi@berlin-chemie.com

Sverige
Berlin-Chemie AG
Tfn: +45 78 71 31 21

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma:

Egyéb információforrások
A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.